

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Κλινική Εργοσπιρομετρία, Άσκηση, Προηγμένη
Τεχνολογία και Αποκατάσταση»

Διπλωματική εργασία

«Η επίδραση ασκησιογενών τροποποιήσεων του θεραπευτικού σχήματος στον γλυκαιμικό έλεγχο ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 που φέρουν αντλία ινσουλίνης. »

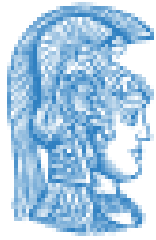
Διπλωματική εργασία της

Ελένης Βασιλείου

ΑΜ:20190551

Επιβλέπων καθηγητής: Αναστάσιος Φιλίππου PhD,
Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας-Φυσιολογίας της
Άσκησης, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Αθήνα, 2021



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Κλινική Εργοσπιρομετρία, Άσκηση, Προηγμένη Τεχνολογία και Αποκατάσταση»

Διπλωματική εργασία

«Η επίδραση ασκησιογενών τροποποιήσεων του θεραπευτικού σχήματος στον γλυκαιμικό έλεγχο ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 που φέρουν αντλία ινσουλίνης. »

Διπλωματική εργασία της

Ελένης Βασιλείου

ΑΜ:20190551

Μέλη Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Αναστάσιος Φιλίππου: PhD, Αναπληρωτής Καθηγητής
Φυσιολογίας-Φυσιολογίας της Άσκησης, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Κωνσταντίνος Χρυσανθόπουλος: PhD, ΕΕΠ, Ιατρική
Σχολή, ΕΚΠΑ

Μαρία Μαριδάκη: PhD, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Εργοφυσιολογίας ΣΕΦΑΑ, ΕΚΠΑ

Αθήνα, 2021

Ευχαριστίες

Για την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής έρευνας θα ήθελα να ευχαριστήσω σειρά ατόμων τα οποία συνέβαλαν με τον τρόπο τους σε διάφορα στάδια πραγματοποίησης της. Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Φοίβο έναν έφηβο σήμερα, με διαβήτη τύπου 1, ο οποίος αποτέλεσε πηγή έμπνευσης για το θέμα της έρευνας. Στην συνέχεια, θεωρώ σημαντικότερη την συνεισφορά του μέντορά μου Αναστάσιο Φιλίππου τόσο για την πρακτική καθοδήγηση όσο και για την ηθική υποστήριξη που προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια συγγραφής. Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω τον σύντροφό μου Ιωάννη διότι με στηρίζει σε ότι κι αν αποφασίζω να κάνω.

Περιεχόμενα

Περίληψη στα Ελληνικά	v
Κατάλογος εικόνων-σχημάτων	vi
Πίνακας συμβόλων- ακρωνυμίων	vii
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	1
1 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1	1
1.1 Παθοφυσιολογία	1
1.1.1 Ινσουλίνη	1
1.1.2 Γλυκαγόνη	1
1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα	2
1.3 Στάδια της νόσου	4
1.4 Συμπτώματα	5
1.5 Επιπλοκές	5
1.6 Πρόγνωση	6
1.7 Διάγνωση	7
1.8 Θεραπεία	7
1.9 Σημεία χορήγησης	9
2 Τεχνολογικά θεραπευτικά μέσα	9
2.1 Ανακλασίμετρο γλυκόζης	9
2.2 CGM	9
2.3 Ενέσεις ινσουλίνης	10
2.4 Αντλίες ινσουλίνης	10
2.5 Αυτοματοποιημένα συστήματα ινσουλίνης	11
3 Δίαπα	12
4 Άσκηση	13
4.1 Αερόβια Άσκηση – μεταβολική απόκριση	13
4.2 Άσκηση και Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1	14
4.3 Ανασταλτικοί παράγοντες	15
4.4 Διορθωτικές παρεμβάσεις	16

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	17
1 Σκοπός	17
2 Μεθοδολογία	17
2.1 Στρατηγική αναζήτησης.....	17
2.2 Κριτήρια ενσωμάτωσης και αποκλεισμού.....	18
2.3 Διάγραμμα Prisma.....	19
2.4 Ποιοτική Αξιολόγηση.....	20
2.5 Πίνακας PICOS.....	21
3 Αποτελέσματα.....	24
3.1 Περιγραφή μελετών.....	24
3.2 Χαρακτηριστικά άσκησης.....	24
4 Συζήτηση.....	24
Περίληψη στα Αγγλικά	31
Βιβλιογραφία	32

Περίληψη

Η διαχείριση του διαβήτη τύπου 1 κατά την σωματική άσκηση αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για στρατηγικές ασφαλούς άσκησης περιλαμβάνουν παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Ένας από τους βασικότερους ανασταλτικούς παράγοντες άσκησης είναι η εμφάνιση ανεπιθύμητων υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Για την αποφυγή αυτών, θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν πολλές συνιστώσες όπως η ώρα της ημέρας, το είδος, η ένταση και η διάρκεια της άσκησης, η γλυκαιμική κατάσταση του ασκούμενου καθώς και το είδος της παρέμβασης που εξασφαλίζει την ασφάλεια της άσκησης. Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς που χρησιμοποιούν αντλία έγχυσης ινσουλίνης, πραγματοποιώντας μέτριας έντασης άσκηση. Αναδείχθηκαν διαφορετικές στρατηγικές προσέγγισης, όπως η διακοπή έγχυσης της αντλίας, η αλλαγή της δοσολογίας της ινσουλίνης, τόσο στην βασική ροή όσο και στην εφάπαξ δόση, και η λήψη υδατανθράκων που έχουν ως απώτερο σκοπό την αποφυγή του ανεπιθύμητου υπογλυκαιμικού ή υπεργλυκαιμικού επεισοδίου. Επιπρόσθετα, η εξέλιξη της τεχνολογίας μας παρέχει την λύση των διορμονικών αντλιών, αναδεικνύοντας πως στόχος του μέλλοντος είναι η αυτόματη ανίχνευση οποιασδήποτε διαφοροποίησης των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος με άμεση διόρθωση χωρίς την ανάγκη παρέμβασης από τον χρήστη. Είναι σαφές ότι γνωρίζοντας και υιοθετώντας, τόσο οι ίδιοι οι πάσχοντες όσο και οι επαγγελματίες της άσκησης, τις παραπάνω παρεμβάσεις είναι δυνατή η εφαρμογή ασφαλούς άσκησης σε αυτούς τους ασθενείς.

Λέξεις κλειδιά: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, κλειστή αντλία ινσουλίνης, αντλία έγχυσης ινσουλίνης, αερόβια άσκηση, γλυκαιμικός έλεγχος, υπογλυκαιμία, υπεργλυκαιμία, τεχνητό πάγκρεας, δυο-ορμονική αντλία έγχυσης, δυο-ορμονικό τεχνητό πάγκρεας.

Κατάλογος εικόνων-σχημάτων

Εικόνα 1: Χάρτης επίπτωσης διαβήτη τύπου 1 (ανά 100000) από επίσημες δημοσιεύσεις για παιδιά μικρότερα των 15 ετών. Έτος 2019.	2
Εικόνα 2: Πρώιμα στάδια διαβήτη τύπου 1.....	4
Εικόνα 3: Μικροαγγειακές & Μακροαγγειακές επιπλοκές ΣΔτ1	6
Πίνακας 1: Εκτιμώμενα ετήσια ποσοστά επίπτωσης και επιπολασμού για ηλικίες 0-14 & 0-19 ετών από την Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη μετά από προσαρμογή της θνητότητας. Έτος 2019.	3
Πίνακας 2: Κριτήρια διάγνωσης ΣΔ	7
Πίνακας 3: Είδη & διάρκεια δράσης ινσουλίνης	8
Πίνακας 4: Στόχοι γλυκαιμικής ρύθμισης.....	8
Πίνακας 5: Συστάσεις έντασης, διάρκειας και συχνότητας (FITT) της θεραπευτικής άσκησης για τους πάσχοντες με Σακχαρώδη Διαβήτη	15
Πίνακας 6: Διάγραμμα Prisma.....	19
Πίνακας 7: Πίνακας Ποιοτικής Αξιολόγησης.....	20
Πίνακας 8: Πίνακας PICOS.....	21

Πίνακας συμβόλων- ακρωνυμίων

ΕΚΠΑ	Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
ΣΔτ1	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1
ΣΔ	Σακχαρώδης Διαβήτης
ΔΚΟ	Διαβητική Κετοξέωση
Mg/dl	Milligram per deciliter - Χιλιοστόγραμμα/Δεκατόλιτρο
HbA1c	Γλυκοζηλιωμένη Αιμοσφαιρίνη
Mmol/L	Millimole per litre - Χιλιοστομόλη ανά λίτρο
Mg/kg	Milligram per kilogram - Χιλιοστόγραμμα/ Χιλιόγραμμα
Ph	Potential of Hydrogen – Ενεργός οξύτητα ή αλκαλικότητα
HLA	Human Leukocyte Antigens - Ανθρώπινα Λευκοκυτταρικά Αντιγόνα
FPG	Fasting Plasma Glucose - Γλυκόζη Πλάσματος Νηστείας
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test - Από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη
CGM	Continuous Glucose Monitor - Συσκευές Συνεχούς Καταγραφής Γλυκόζης
CSII	Continuous Subcutaneous Insulin Infusion - Συνεχής Υποδόρια Έγχυση Ινσουλίνης
MDI	Multiple Daily Injection - Πολλαπλές Ημερήσιες Ενέσεις
ADA	American Diabetes Association – Αμερικάνικη Ένωση Διαβήτη
VO ₂ max/VO ₂ peak	Maximal Oxygen Uptake - Peak Oxygen Uptake - Μέγιστη Πρόσληψη Οξυγόνου
BMI	Body Mass Index - Δείκτης Μάζας Σώματος
LDL	Low Density Lipoprotein - Λιποπρωτεΐνη Χαμηλής Πυκνότητας
BR	Basal Rate - Βασική Ροή
CHO	Υδατάνθρακες
NEFA	Non Esterified Fatty Acids - Μη Εστεροποιημένα Λιπαρά Οξέα

Γενικό μέρος

1. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

1.1 Παθοφυσιολογία

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 είναι μια χρόνια αυτοάνοση νόσος. Το ανοσοποιητικό σύστημα δρα καταστρέφοντας τα β κύτταρα των νησιδίων του Langerhans στο πάγκρεας, γεγονός που οδηγεί στην έλλειψη παραγωγής ινσουλίνης. Παρόλο που οι ακριβείς μηχανισμοί για την παραπάνω διαδικασία παραμένουν άγνωστοι έχουν κατηγορηθεί γενετικοί, περιβαλλοντικοί και μεταβολικοί παράγοντες [1,2].

1.1.1 Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη είναι μια μικρή πρωτεΐνη που συντίθεται στα β-κύτταρα του παγκρέατος ως προ-ινσουλίνη. Όταν τα επίπεδα γλυκόζης αυξηθούν η προ-ινσουλίνη μετατρέπεται σε ενεργό ινσουλίνη και εκκρίνεται στην κυκλοφορία. Η δράση της συνοψίζεται σε τρία κύρια σημεία:

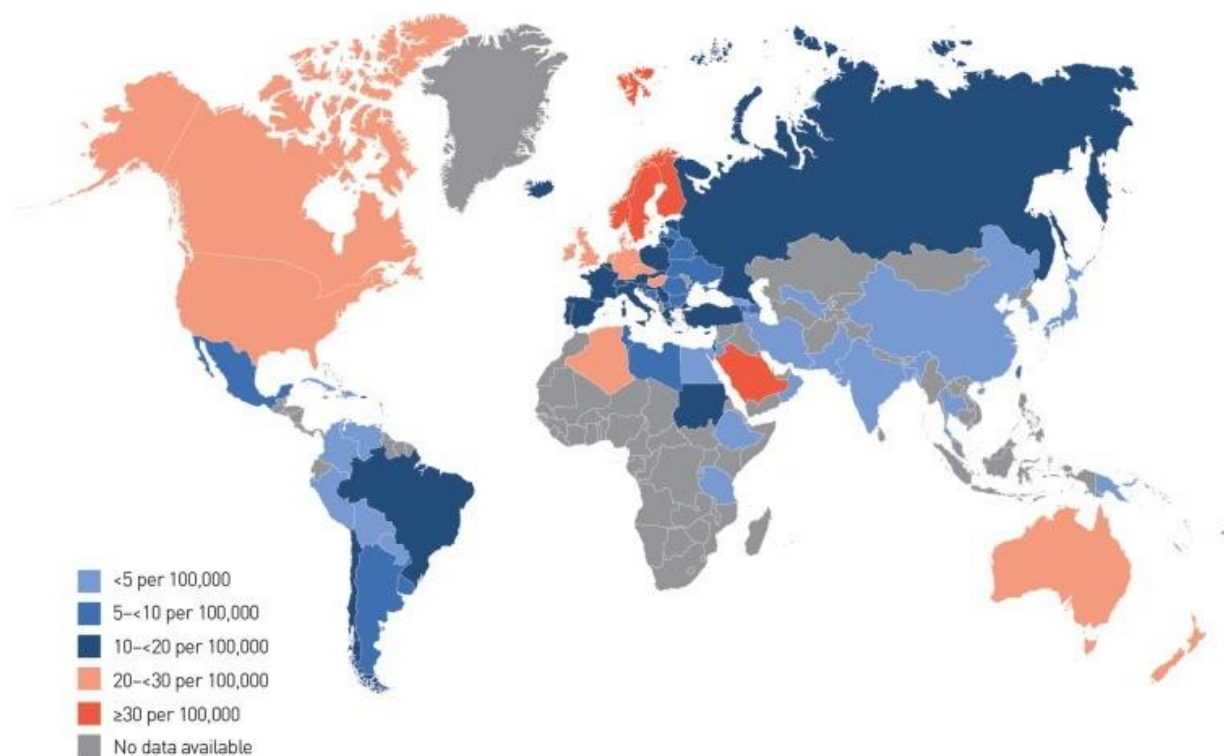
- η ινσουλίνη οδηγεί στην αυξημένη πρόσληψη της γλυκόζης από το ήπαρ, τους μυς και τον λιπώδη ιστό
- ευνοεί την αύξηση της σύνθεσης του γλυκογόνου στο ήπαρ και τους μυς
- και βοηθά στην μετατροπή της πλεονάζουσας γλυκόζης σε τριακυλογλυκερόλες στο λιπώδη ιστό.

1.1.2 Γλυκαγόνη

Η γλυκαγόνη είναι μια αντιρυθμιστική ορμόνη που εκκρίνεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος και η δράση της είναι εκ διαμέτρου αντίθετη από αυτή της ινσουλίνης. Η γλυκαγόνη, δρα αυξάνοντας την συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα, όταν τα επίπεδά της μειώνονται. Η αύξηση της γλυκόζης επέρχεται από την δράση της γλυκαγόνης μέσω:

- της αποδόμησης του γλυκογόνου από το ήπαρ και
- της απελευθέρωσης λιπαρών οξέων τα οποία χρησιμοποιούνται ως καύσιμο από τους ιστούς αφήνοντας την γλυκόζη διαθέσιμη για τον εγκέφαλο [3].

1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα



Εικόνα 1: Χάρτης επίπτωσης διαβήτη τύπου 1 (ανά 100000) από επίσημες δημοσιεύσεις για παιδιά μικρότερα των 15 ετών. Έτος 2019 [4].

Οι ερευνητές έχουν ταυτοποιήσει σειρά γονιδίων που συσχετίζονται με την εμφάνιση του διαβήτη τύπου 1. Η ισχυρότερη γενετική προδιάθεση συνδέεται με μια περιοχή του έκτου χρωμοσώματος γνωστό ως αντιγόνο ανθρώπινων λευκοκυττάρων. Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου δίχως οικογενειακό ιστορικό υπολογίζεται στο 0,4%. Η πιθανότητα γέννησης παιδιού με διαβήτη τύπου 1 από μητέρα που φέρει την νόσο υπολογίζεται στο 1%-4% ενώ από τον πατέρα στο 3%-8%. Σε περίπτωση που και οι δυο γονείς πάσχουν από την νόσο ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου αυξάνεται στο 30%.

Στους επιβαρυντικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, κατατάσσονται οι μολύνσεις, η υγιεινή και η διατροφή. Έρευνες έχουν δείξει αυξημένη συσχέτιση εμφάνισης ΣΔτ1 σε παιδιά των οποίων οι μητέρες νόσησαν από εντεροϊούς, όπως ο Coxsackie, κατά την εγκυμοσύνη. Το αποστειρωμένο περιβάλλον διαβίωσης, που δεν επιτρέπει την έκθεση σε παθογόνους μικροοργανισμούς, φαίνεται να οδηγεί σε ανεπαρκή ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος. Τέλος, ο πρόωρος αποθλασμός και η έναρξη αγελαδινού γάλακτος στα βρέφη (3ο-4ο μήνα) συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔτ1 [1,2].

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση για την επίπτωση και τον επιπολασμό του διαβήτη τύπου 1, με στοιχεία από το 1990 έως το 2019, βρέθηκε η αυξητική τάση που υπάρχει παγκοσμίως. Τα στοιχεία έδειξαν πως στις ηπειρούς Ασία, Αφρική, Ευρώπη και Αμερική η επίπτωση ήταν 15, 8, 15 και 20 ανά 100000

κατοίκους, ενώ ο επιπολασμός για τις παραπάνω ηπείρους ήταν 6,9/10000, 3,5/10000, 12,2/10000 και 12,2/10000 αντίστοιχα [5]. Σύμφωνα με την Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη, υπολογίζεται πως στις ηλικίες κάτω των δεκαπέντε ετών εμφανίζονται 98.200 νέες περιπτώσεις ΣΔτ1 ετησίως. Ο αριθμός αυτός αυξάνεται σε 128.900 στις ηλικίες κάτω των 20 ετών. Παρουσιάζεται αυξητική τάση εμφάνισης της νόσου σε παιδιά 0-14 ετών τόσο στην Ευρώπη, την Αμερική και τον δυτικό Ειρηνικό (εικόνα 1 & πίνακας 1). Περίπου 600.900 παιδιά κάτω των 15 ετών νοσούν συνολικά από διαβήτη τύπου 1 και αυτός ο αριθμός διπλασιάζεται στο 1.110.100 στην ηλικιακή ομάδα κάτω των 20 ετών [4]. Μόνο στην Ευρώπη υπολογίζεται ότι το 2019 νοσούσαν 297000 άτομα από 0-19 ετών. Λαμβάνοντας υπόψη πως οι πάσχοντες με ΣΔτ1 χρειάζονται απαραίτητα ινσουλίνη για την θεραπεία τους εγείρεται το ερώτημα της προσβασιμότητας σε αυτή τόσο στις υποανάπτυκτες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες [4,6]. Αναλύοντας το μέσο εισόδημα των χωρών η Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη κατέληξε πως ενώ η συχνότητα της νόσου αυξάνεται στις αναπτυγμένες χώρες, η θνητότητα παρουσιάζει αύξηση στις χώρες με χαμηλό εισόδημα. Συνεπώς επιβάλλεται να υιοθετηθούν πολιτικές που θα επιτρέπουν την πρόσβαση σε ιατρικό εξοπλισμό όπως ινσουλίνη, ανακλασίμετρων και ταινιών μέτρησης της γλυκόζης.

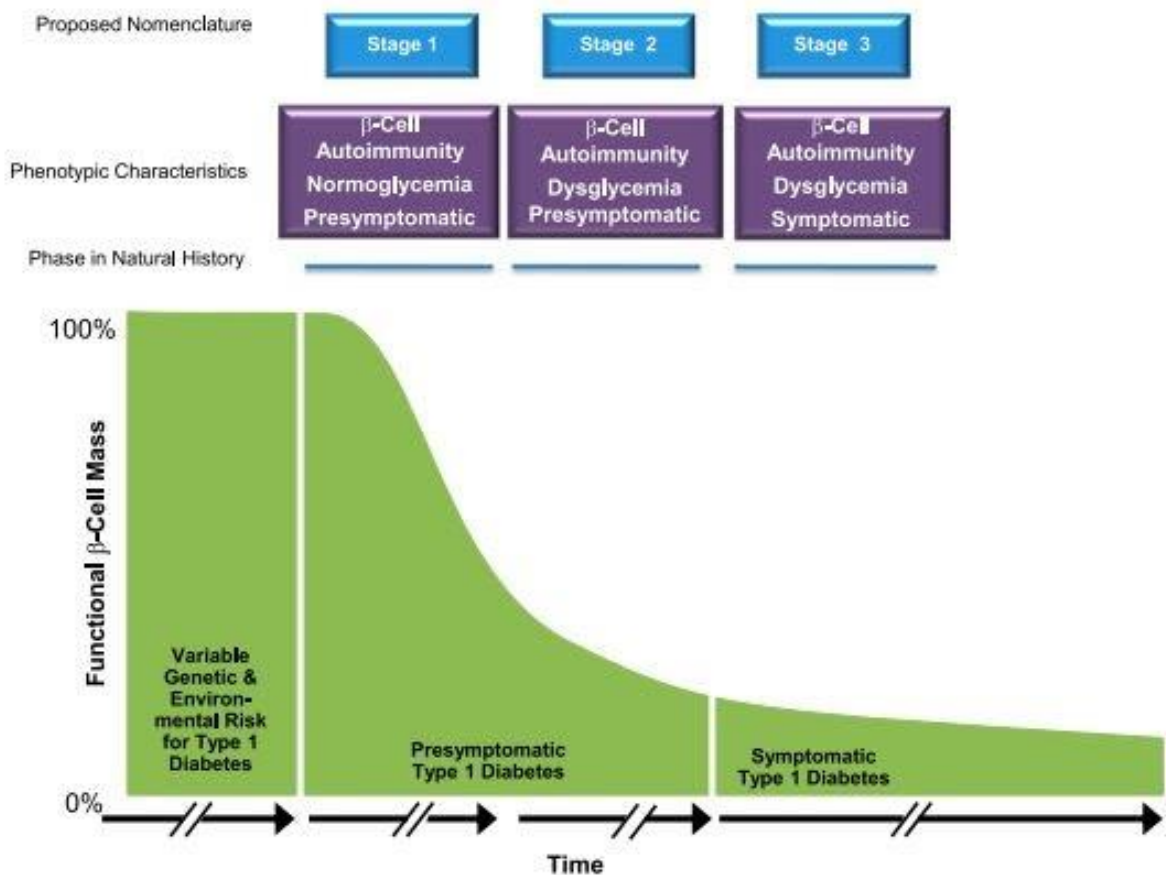
Περιοχή	Αριθμός χωρών με διαθέσιμα ποσοστά επίπτωσης %	Επίπτωση (1000s)		Επιπολασμός (1000s)	
		0-14 ετών	0-19 ετών	0-14 ετών	0-19 ετών
Αφρική	3/47 (6%)	4,3	10,3	9,4	25,8
Ευρώπη	44/57 (77%)	25,1	31,1	162,6	296,5
Μέση Ανατολή και Νότιος Αφρική	12/21 (57%)	14,4	20,8	82,9	149,4
Βόρειος Αμερική και Καραϊβική	8/24 (33%)	18,7	21,9	121,4	224,9
Νότιος και Κεντρική Αμερική	12/19 (63%)	9,9	12,3	68,4	127,2
Νοτιοανατολική Ασία	4/7 (57%)	17,1	21,3	101,7	184,1
Δυτικός Ειρηνικός	11/36 (31%)	8,8	11,2	54,4	102,2
Σύνολο	94/211 (45%)	98,2	128,9	600,9	1110,1

Πίνακας 1: Εκτιμώμενα ετήσια ποσοστά επίπτωσης και επιπολασμού για ηλικίες 0-14 & 0-19 ετών από την Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη μετά από προσαρμογή της θνητότητας. Έτος 2019 [4].

1.3 Στάδια της νόσου

Συνήθως η διάγνωση του ΣΔτ1 επέρχεται από την εκδήλωση των συμπτωμάτων της νόσου. Η βιολογική όμως διεργασία ξεκινά πολύ νωρίτερα. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες ενεργοποιούν την αυτοάνοση διαδικασία σε άτομα που έχουν την αντίστοιχη γενετική προδιάθεση. Σημαντικό στοιχείο στην εύρεση ατόμων πριν την έναρξη του ΣΔτ1 αποτελεί η ανίχνευση θετικών αυτοαντισωμάτων [2].

Τα στάδια εξέλιξης του διαβήτη τύπου 1 είναι τρία (εικόνα 2). Στο 1^ο στάδιο ο πάσχων είναι ασυμπτωματικός, δεν εμφανίζει διαταραχή στη γλυκόζη και ανιχνεύονται δύο ή περισσότερα αυτοαντισώματα [1]. Ο πενταετής κίνδυνος εμφάνισης συμπτωματικής νόσου είναι 11%, 36% και 47% με την ανίχνευση ενός, δύο ή τριών αυτοαντισωμάτων αντίστοιχα. Σε παιδιά που πραγματοποιήθηκε γενετικός έλεγχος και βρέθηκαν στο πρώτο στάδιο ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου στο μέλλον είναι 44% και 70% στα 5 και 10 χρόνια αντίστοιχα [7]. Στο 2^ο στάδιο ανιχνεύονται δύο ή περισσότερα αυτοαντισώματα και το πρώτο σύμπτωμα της δυσγλυκαιμίας (π.χ. γλυκόζη νηστείας 100-125 mg/dl ή HbA1c 5.7%-6.4%) γεγονός που οφείλεται στην ελλιπή λειτουργικότητα των β-κυττάρων. Ο ασθενής σε αυτό το στάδιο παραμένει ασυμπτωματικός. Στο στάδιο αυτό η ασθένεια είναι 60% πιθανό να εκδηλωθεί σε 2 έτη, 75% σε 4-5 έτη και 96% στα 5 έτη. Στο 3^ο στάδιο είναι θετικά δύο ή περισσότερα αυτοαντισώματα, παρουσιάζεται υπεργλυκαιμία και η νόσος εκδηλώνεται με κλινική συμπτωματολογία [1].



Εικόνα 2: Πρώιμα στάδια διαβήτη τύπου 1 [7].

1.4 Συμπτώματα

Στην παιδική ηλικία, τα συνηθέστερα συμπτώματα εκδήλωσης της νόσου είναι η πολυουρία, η πολυδιψία, η απώλεια βάρους, η κόπωση αλλά και η διαβητική κετοξέωση. Η διάγνωση σε αυτή την ηλικιακή ομάδα επιτυγχάνεται εύκολα με τη μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος σε ένα ιατρείο. Η αναγνώριση όμως των συμπτωμάτων και η επίγνωση πως η νόσος εκδηλώνεται σε παιδιά και βρέφη είναι σημαντική [2]. Στην ενήλικη ζωή τα συμπτώματα μπορεί να διαφοροποιηθούν από τα παραπάνω γεγονός που οδηγεί το 50% των ενηλίκων με διαβήτη τύπου 1 να διαγιγνώσκονται λανθασμένα ως διαβήτη τύπου 2. Η εξέταση ανίχνευσης αυτοαντισωμάτων οδηγεί στην διαφοροποίηση της διάγνωσης [8].

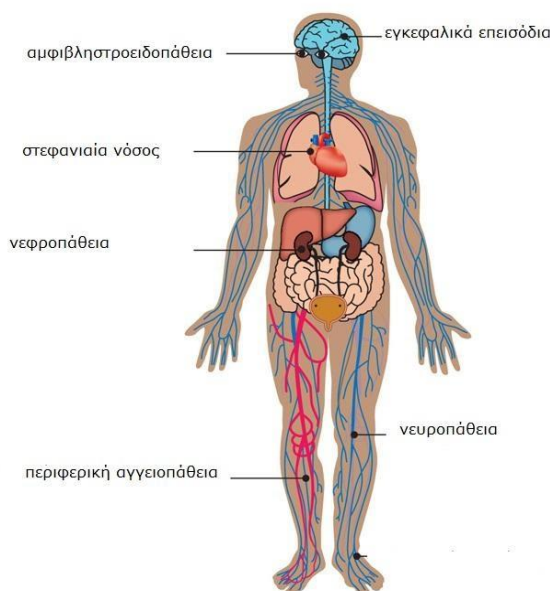
1.5 Επιπλοκές

Ο ΣΔ συνοδεύεται από οξείες και χρόνιες επιπλοκές για την υγεία του ασθενή, οι οποίες αποδίδονται πρωτίστως στην ίδια την παθολογία της νόσου, δηλαδή στην έλλειψη ινσουλίνης. Παρά ταύτα, συνήθειες όπως η καθιστική ζωή, η κακή διατροφή και η παχυσαρκία συνεπικουρούν στην εμφάνιση επιπλέον παθογενειών. Στις οξείες επιπλοκές κατατάσσονται η υπογλυκαιμία, η υπεργλυκαιμία και η διαβητική κετοξέωση [1]. Η υπογλυκαιμία εμφανίζεται με τιμές γλυκόζης αίματος $\leq 3,9 \text{ mmol/L}$ ή $\leq 70 \text{ mg/dl}$. Ως μέτρια υπογλυκαιμία θεωρείται η αναγνώριση και αυτοδιαχείριση των συμπτωμάτων από τον ασθενή δίχως την ανάγκη αναζήτηση ιατρικής βοήθειας. Στην σοβαρή υπογλυκαιμία ο ασθενής χάνει τις αισθήσεις του ή αδυνατεί να βοηθήσει τον εαυτό του. Συνηθέστεροι λόγοι εμφάνισης είναι η φυσική άσκηση, η παράλειψη ή η καθυστέρηση λήψης γεύματος και η χορήγηση περίσσειας δοσολογίας ινσουλίνης [9]. Συνοδά συμπτώματα σοβαρής υπογλυκαιμίας αποτελούν η εμφάνιση ζάλης, η ταχυκαρδία, η σύγχυση, οι οπτικές διαταραχές και ο τρόμος. Η τακτική μέτρηση της γλυκόζης αίματος οδηγεί στην έγκαιρη ανίχνευση υπογλυκαιμικών επεισοδίων ακόμη και όταν τα συμπτώματα δεν γίνονται αντιληπτά από τον ασθενή [2]. Η αντιμετώπιση της, συνήθως περιορίζεται στην λήψη υδατανθράκων από το στόμα. Σε σοβαρή υπογλυκαιμία, είναι δυνατή η χορήγηση ένεσης γλυκαγόνης υποδορίως ή ενδομυϊκός. Η σύσταση είναι 10-30mg/kg σωματικού βάρους, σε περίπτωση που δεν είναι γνωστό το βάρος του ασθενή χορηγείται 0,5mg για παιδιά <12 ετών και 1mg για ηλικίες άνω των 12 ετών [9]. Η υπεργλυκαιμία ορίζεται σε τιμές γλυκόζης αίματος $\geq 11 \text{ mmol/l}$ ή $\geq 200 \text{ mg/dl}$. Η αντιμετώπισή της πρέπει να είναι άμεση ώστε να αποφευχθεί η επιδείνωση σε διαβητική κετοξέωση.

Η διαβητική κετοξέωση κρίνεται ως ιατρικώς επείγουσα κατάσταση και χαρακτηρίζεται από συσσώρευση κετονών στο σώμα λόγω διάσπασης των λιπιδίων εν ελλείψει ινσουλίνης. Εάν δεν διορθωθεί άμεσα μπορεί να οδηγήσει ακόμη και σε θάνατο. Στην ΔΚΟ εντοπίζεται γλυκόζη αίματος $>250 \text{ mg/dl}$ μειωμένο pH<7.3, κετοναιμία και κετονουρία. Συνηθέστερα συμπτώματα είναι το κοιλιακό άλγος, ο έμετος, η οσμή ακετόνης, η αφυδάτωση και η πολυουρία [9]. Η θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης προϋποθέτει την λήψη υγρών, ινσουλίνης, καλίου και διόρθωση της απίας εμφάνισής της. Έχει παρατηρηθεί

πως στα αίτια εμφάνισης της ΔΚΟ ανήκουν κοινωνικοοικονομικοί λόγοι όπως δυσλειτουργικές οικογένειες, ψυχιατρικά προβλήματα καθώς και διατροφικές διαταραχές [2].

Στις χρόνιες, μακροπρόθεσμες επιπλοκές κατατάσσονται μικροαγγειακές και μακροαγγειακές βλάβες (εικόνα 3). Κυριότερες μικροαγγειακές βλάβες είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νευροπάθεια και η νεφροπάθεια, ενώ στις μακροαγγειακές επιπλοκές τα εγκεφαλικά επεισόδια, η στεφανιαία νόσος και η περιφερική αγγειοπάθεια. Στις καρδιοαγγειακές βλάβες οφείλεται η μείωση του χρόνου επιβίωσης των διαβητικών από 8-13 χρόνια σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Η ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη και άλλων αυτοάνοσων παθήσεων με συνηθέστερες την κοιλιοκάκη, την θυρεοειδίτιδα Hashimoto, την νόσο Graves και την νόσο Addison [2,8].



Εικόνα 3: Μικροαγγειακές & Μακροαγγειακές επιπλοκές ΣΔτ1[11]

1.6 Πρόγνωση

Όπως προαναφέρθηκε με την βοήθεια εργαστηριακών εξετάσεων μπορεί να γίνει πλέον η ανίχνευση των HLA αντιγόνων, των αντιπαγκρεατικών αντισωμάτων αλλά και των μεταβολικών δεικτών για την πρόβλεψη της νόσου. Μέχρι στιγμής όμως δεν έχουν εφαρμοστεί ευρέως τέτοιου είδους πρωτόκολλα. Η ανίχνευση των αρχικών σταδίων της νόσου δεν θεωρείται κλινικά σημαντική καθώς δεν συνοδεύεται από προγράμματα επιτυχούς πρόληψης στον ευρύ πληθυσμό [12]. Παρόλα αυτά η ανίχνευση ατόμων με γενετική προδιάθεση συμβάλει στην ερευνητική εξεύρεση απαντήσεων για τους λόγους και τρόπους εκδήλωσης του σακχαρώδη διαβήτη, καθώς επίσης και στην εξεύρεση νέων θεραπειών ή αποτελεσματικών τρόπων για την καθυστέρηση εμφάνισης των συμπτωμάτων της πάθησης [2].

1.7 Διάγνωση

Η διάγνωση του διαβήτη τύπου 1 βασίζεται στην ύπαρξη συμπτωμάτων όπως η υπεργλυκαιμία και η μεταβολική ανισορροπία. Παρόλο που παραδοσιακά ο ΣΔτ1 θεωρείται νεανική νόσος, στην πραγματικότητα μπορεί η έναρξη των συμπτωμάτων να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ωστόσο διαγιγνώσκεται σε ηλικία μικρότερη των 20 ετών. Για την διάγνωση της νόσου γίνεται εργαστηριακός έλεγχος με διαγνωστικές εξετάσεις α) στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας FPG όπου δεν πρέπει να υπάρχει λήψη τροφής τουλάχιστον για οχτώ ώρες, β) με δοκιμασία ανοχής στην γλυκόζη (OGTT=oral glucose tolerance test) με χορήγηση 75 γραμμαρίων άνυδρης γλυκόζης από το στόμα και έλεγχο αντίδρασης του οργανισμού εντός 2 ωρών γ) της γλυκοζηλιωμένης αιμοσφαιρίνης δ) με τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος μεγαλύτερο ή ίσο με 200mg/dl και ε) με ύπαρξη συμπτωμάτων υπεργλυκαιμίας [1,12].

Κριτήρια διάγνωσης Σακχαρώδους Διαβήτη

Γλυκόζη πλάσματος νηστείας $\geq 126\text{mg/dl}$

Γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών (με δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη 75gr) $\geq 200\text{mg/dl}$

HbA1c $\geq 6.5\%$

Τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος $\geq 200\text{mg/dl}$ σε άτομο με ΣΔ με τυπικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμική κρίση

Πίνακας 2: Κριτήρια διάγνωσης ΣΔ [6,12]

1.8 Θεραπεία

Λόγω της ανεπάρκειας των β κυττάρων του παγκρέατος να παράγουν ινσουλίνη, η εξωγενής λήψη της παραμένει η βασική θεραπεία για την αντιμετώπιση της νόσου. Διαφορετικά σκευάσματα είναι ευρέως διαθέσιμα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν μέσω πολλαπλών καθημερινών ενέσεων ή μέσω αντλίας ινσουλίνης (πίνακας 3). Ο επιθυμητός γλυκαιμικός έλεγχος προϋποθέτει την προσομοίωση των φυσιολογικών μηχανισμών έκκρισης ινσουλίνης σε διάφορες φάσεις της καθημερινότητας. Παράγοντες όπως η σωματική άσκηση αλλά και η διαίτα μπορούν να διαφοροποιήσουν την δοσολογία. Συνήθως το 40% με 50 % των ημερήσιων αναγκών ρυθμίζεται μέσω της βασικής ροής με μακράς δράσης ινσουλίνη ενώ το υπόλοιπο ποσοστό διαμοιράζεται με εφάπαξ άμεσης δράσης ινσουλίνη για την κάλυψη των γευματικών αναγκών. Πολλά είδη ινσουλίνης που διαφοροποιούνται ως προς την έναρξη και διάρκεια δράσης χρησιμοποιούνται για την ρύθμιση των τιμών της γλυκόζης [1,6].

Τύπος ινσουλίνης	Είδος	Έναρξη δράσης	Μέγιστη δράση	Διάρκεια δράσης	Πότε να δίνεται
Υπερταχείας δράσης	Aspart Glulisine Lispro	15-30 λεπτά	1-2 ώρες	3-5 ώρες	Αμέσως πριν το γεύμα
Ταχείας δράσης (κανονική)	Acrapid Humulin R Insuman Rapid	30-60 λεπτά	2-4 ώρες	5-8 ώρες	30 λεπτά πριν το γεύμα
Ενδιάμεσης δράσης	Humulin NPH, Protaphane, insulatard	2-4 ώρες	4-10 ώρες	12-24 ώρες	30 λεπτά πριν το γεύμα
Μακράς δράσης	Detemir	1-2 ώρες	6-12 ώρες	20-24 ώρες	Μία ή δυο φορές ημερησίως
	Glargine	2-4 ώρες	Σχετικά χωρίς κορύφωση	24 ώρες ή λιγότερο	Μία ή δυο φορές ημερησίως
Μικτή	Υπερταχείας/ μακράς δράσης ή ταχείας/ μακράς δράσης 30/70 ή 25/75	30 λεπτά	4-12 ώρες	8-24 ώρες	30 λεπτά πριν το γεύμα

Πίνακας 3: Είδη & διάρκεια δράσης ινσουλίνης [6]

Η εκπαίδευση του ατόμου στην μέτρηση των υδατανθράκων που λαμβάνει μέσω της τροφής, η συχνή μέτρηση της γλυκόζης και η προσαρμογή της αντίστοιχης δοσολογίας συγκαταλέγονται στους καίριους σημασίας κανόνες για την διαχείριση της νόσου και την διατήρηση των τιμών της γλυκόζης πλάσματος σε φυσιολογικά όρια (πίνακας 4). Ως προς την ανίχνευση της γλυκόζης αίματος, προτείνεται η μέτρηση 4-6 φορές ημερησίως. Η μέτρηση, βέλτιστα πραγματοποιείται πριν το γεύμα, πριν την κατάκλιση, πριν την σωματική άσκηση, όταν υπάρχει υποψία υπογλυκαιμίας και μετά την διόρθωση αυτής. Ιδανικά θα πρέπει να διατηρείται αρχείο μετρήσεων από τον πάσχοντα [2,6].

Προγευματική ή γλυκόζη νηστείας	4-7 mmol/l (72-126 mg/dl)
Μεταγευματική	5-10 mmol/l (90-180 mg/dl)
Πριν την κατάκλιση	6-10 mmol/l (108-180 mg/dl)
Στις 3ημ	5-8 mmol/l (90-144 mg/dl)

Πίνακας 4: Στόχοι γλυκαιμικής ρύθμισης [6].

1.9 Σημεία χορήγησης

Τα σημεία χορήγησης ινσουλίνης είναι η πρόσθια και έξω επιφάνεια του βραχίονα και του μηρού, ο γλουτός και η κοιλιακή χώρα. Το σημείο της έγχυσης επιβάλλεται να αλλάζει τακτικά προς αποφυγή λιποϋπερτροφιών. Η έγχυση ινσουλίνης μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω πολλαπλών καθημερινών ενέσεων ή με αντλία συνεχούς έγχυσης. Διαθέσιμη είναι και η εισπνεόμενη ινσουλίνη αλλά δεν χρησιμοποιείται ευρέως [6, 13].

2. Τεχνολογικά θεραπευτικά μέσα

2.1 Ανακλασίμετρο γλυκόζης

Η χρήση του ανακλασίμετρου γλυκόζης βελτίωσε την θεραπεία του διαβήτη καθώς ο ασθενής έχει την δυνατότητα της αυτοπαρακολούθησης και άμεσης διόρθωσης οποιασδήποτε ανεπιθύμητης τιμής. Η πρόοδος της τεχνολογίας έχει βοηθήσει στην δημιουργία μικρότερων, πιο γρήγορων και αξιόπιστων μετρητών. Επιπλέον οι τιμές μπορούν να μεταφέρονται απευθείας στην αντλία έγχυσης, στο έξυπνο κινητό ή στο διαδίκτυο [13].

2.2 CGM

Ο πάσχων μπορεί να επιλέξει την πραγματοποίηση της μέτρησης με την χρήση ανακλασίμετρου γλυκόζης ή με έναν αισθητήρα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGM - Continuous Glucose Monitoring). Οι συσκευές συνεχούς καταγραφής αποτελούνται από έναν αισθητήρα που μετρά την γλυκόζη και έναν πομπό που είτε αποθηκεύει τα δεδομένα είτε τα μεταφέρει σε έναν δέκτη όπως έξυπνο κινητό, έξυπνο ρολόι ή στο διαδίκτυο [13]. Η μέτρηση με CGM αισθητήρα μπορεί να γίνεται σε πραγματικό χρόνο, να είναι τυφλή στον χρήστη ή να γίνεται κατ' επίκληση αυτού [2]. Οι CGM αισθητήρες προσφέρουν μια ολοκληρωμένη εικόνα του γλυκαιμικού προφίλ στον χρήστη αλλά και στον θεράποντα [14]. Αποθηκεύουν και μεταδίδουν τα δεδομένα κάθε 1-5 λεπτά. Σήμερα υπάρχουν εμφυτεύσιμοι αισθητήρες που έχουν χρόνο ζωής 90-180 ημέρες και τα δεδομένα λαμβάνονται αναδρομικά έως και 14 ημέρες πριν μέσω σάρωσης, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό για τους θεράποντες ιατρούς [13]. Οι αισθητήρες καταγραφής νέας γενιάς είναι εύχρηστοι και μεγαλύτερης ακρίβειας. Μελέτες δείχνουν πως η χρήση τους προσφέρει μειωμένη ώρα παραμονής σε υπογλυκαιμικά επεισόδια και βελτιωμένες τιμές στην HbA1c, ανεξάρτητα από τον τρόπο χορήγησης της ινσουλίνης [14-16]. Η χρήση των CGM σε παιδιά κάτω των 8 ετών, εφήβους 14 έως 24 ετών και ενήλικες άνω των 60 ετών, οδήγησε σε λιγότερα υπεργλυκαιμικά και υπογλυκαιμικά επεισόδια. Μοναδικό μειονέκτημα των αισθητήρων σάρωσης πρώτης γενιάς σε σχέση με τους αισθητήρες πραγματικού χρόνου είναι η έλλειψη ειδοποίησης σε περίπτωση υπογλυκαιμίας, υπεργλυκαιμίας ή απότομης αλλαγής της γλυκόζης. Παρόλα

αυτά η ακρίβεια των CGM είναι πλέον επαρκής και ανταγωνίζεται αυτή των κλασικών ανακλασίμετρων γλυκόζης [13].

2.3 Ενέσεις ινσουλίνης

Η διαχείριση του ΣΔτ1 μπορεί να επιτευχθεί μέσω πολλαπλών ημερήσιων ενέσεων (MDI: multiple daily injection). Υπάρχουν ασθενείς που προτιμούν την χρήση επαναχρησιμοποιούμενων προγεμισμένων στυλεών. Η τεχνολογία βέβαια έχει εξελιχθεί ακόμη και σε αυτόν τον τομέα με τους έξυπνους στυλεούς. Οι έξυπνοι στυλεοί υπολογίζουν την εφάπαξ δόση και καταγράφουν τον χρόνο και την δόση της ινσουλίνης μεταφέροντας ταυτόχρονα τα δεδομένα σε έξυπνα κινητά και στο διαδίκτυο [13].

2.4 Αντλίες ινσουλίνης

Οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης (CSII) χρησιμοποιούνται τα τελευταία 40 χρόνια για την διαχείριση του διαβήτη έχοντας ως σκοπό να μιμηθούν την φυσιολογική λειτουργία των β κυττάρων του παγκρέατος [17]. Η τεχνολογία των αντλιών προσφέρει πληθώρα λειτουργιών, όπως η επιλογή διαφορετικών σχημάτων έγχυσης βασικής ροής και εφάπαξ ινσουλίνης [13]. Η έγχυση ταχείας δράσης ινσουλίνης πραγματοποιείται σε 24ωρη βάση και αποτελεί την βασική ροή ενώ οι εφάπαξ δόσεις διενεργούνται προγευματικά με βάση την περιεκτικότητα του γεύματος σε υδατάνθρακες [18].

Οι CSII χρησιμοποιούνται σε παιδιά και ενήλικες με διαβήτη τύπου 1 καθώς και σε πάσχοντες με διαβήτη τύπου 2 [17]. Ισχυρά κριτήρια τοποθέτησης της αντλίας σε πάσχοντες με ΣΔτ1 αποτελούν α) ο φτωχός γλυκαιμικός έλεγχος που οδηγεί σε υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία, β) οι απότομες μεταβολές από υψηλές σε χαμηλές τιμές γλυκόζης καθώς και γ) οι ασθενείς που παρουσιάζουν το «φαινόμενο της αυγής» δηλαδή έχουν αυξημένες τιμές γλυκόζης τις πρώτες πρωινές ώρες μεταξύ δύο και οκτώ προ μεσημβρίας [18].

Η ανάπτυξη της τεχνολογίας των μικροτσιπ οδήγησε στην δημιουργία ιδιαίτερα εκλεπτυσμένων, διακριτικών αντλιών που κρύβονται εύκολα κάτω από τα ρούχα, έχουν τηλεειδοποίηση, συνδέονται με έξυπνα κινητά και άλλες συσκευές τεχνολογίας [1]. Στα πλεονεκτήματα χρήσης των αντλιών, συγκαταλέγονται τα ενσωματωμένα λογισμικά που προτείνουν την δοσολογία χορήγησης συνυπολογίζοντας το ληφθέν γεύμα, ειδοποιούν τον χρήστη για την εναπομένουσα ινσουλίνη καθώς και για ενδεχόμενες υψηλές ή χαμηλές μεταβολές στις τιμές της γλυκόζης συμβάλλοντας στην λήψη αποφάσεων με υψηλότερη ακρίβεια [17].

Σε μελέτες σύγκρισης των CSII με τις MDI, υπερτερούν οι CSII καθώς με την χρήση τους εντοπίζεται σημαντική μείωση της γλυκοζηλιωμένης αιμοσφαιρίνης τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η χρήση της CSII συνδέθηκε με μειωμένη εμφάνιση υπογλυκαιμίας κατάκλισης ενώ δεν ανιχνεύθηκε διαφορά στον αριθμό ή στην διάρκεια των υπογλυκαιμικών επεισοδίων [19]. Σε μεταγενέστερη μετα-ανάλυση σε παιδιατρικούς ασθενείς,

η CSII συνδέθηκε με χαμηλότερες τιμές στην HbA1c αλλά δεν ανέδειξε κάποια διαφοροποίηση στην ανάγκη ινσουλίνης, την επίπτωση της ΔΚΟ και της σοβαρής υπογλυκαιμίας [20]. Σε μελέτη που συμμετείχαν 7824 εγκυμονούσες γυναίκες, η CSII σε σχέση με την χρήση MDI συνδέθηκε με μικρότερες τιμές HbA1c στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και μείωση της ημερήσιας απαιτούμενης δοσολογίας ινσουλίνης τόσο στο πρώτο όσο και στα επερχόμενα τρίμηνα της κύησης. Παρόλα αυτά, η χρήση CSII οδήγησε σε υψηλότερη αύξηση βάρους στις εγκυμονούσες και στην γέννηση βρεφών με μεγαλύτερο βάρος αναλογικά με την ηλικία κύησης. Ο γλυκαιμικός έλεγχος μεταξύ CSII και MDI φαίνεται παρόμοιος συνεπώς η επιλογή θα καθοριστεί από τον θεράποντα [21]. Σε Αυστραλιανή μελέτη ενήλικων ασθενών βρέθηκε χαμηλότερη μακροπρόθεσμη γλυκαιμική μεταβλητότητα και HbA1c σε αυτούς που χρησιμοποιούσαν αντλία έγχυσης έναντι των πολλαπλών ενέσεων [22]. Τα παραπάνω αποτελούν βασικά δεδομένα στην διερεύνηση των καρδιαγγειακών παθήσεων και της θνησιμότητας από την μακρόχρονη χρήση CSII. Μελέτη λοιπόν κατέληξε πως η χρήση αντλίας σχετίζεται με μείωση του ρίσκου στεφανιαίας νόσου, θανατηφόρων καρδιαγγειακών ασθενειών και άλλων απιών θνησιμότητας [23]. Τέλος η CSII σε παιδιατρικούς ασθενείς φαίνεται να προσφέρει ελαφρώς υψηλότερη ποιότητα ζωής [24].

Μέχρι στιγμής χρησιμοποιούνται τριών ειδών αντλιών συνεχούς έγχυσης.

- 1) Οι αντλίες που μεταφέρουν την ινσουλίνη μέσω κάνουλας. Ανάλογα με το μοντέλο της συσκευής μπορεί να συνδυαστεί με μετρητή γλυκόζης που μεταφέρει αυτόματα τα δεδομένα ακόμη και κάθε 5 λεπτά. Κάποιες συσκευές είναι αδιάβροχες και ο χρήστης καθορίζει και μεταφέρει τις τιμές από οποιοδήποτε υπολογιστή. Επιπλέον μπορεί να επιλέξει ένα υβριδικό κλειστό κύκλωμα.
- 2) Αντλίες επαφής. Αυτές εφαρμόζονται απευθείας πάνω στο δέρμα είναι αδιάβροχες και εμπεριέχουν μετρητή γλυκόζης.
- 3) Η εμφυτεύσιμη αντλία ινσουλίνης, η οποία τοποθετείται στον περιποναϊκό χώρο [18].

2.5 Αυτοματοποιημένα συστήματα ινσουλίνης

Τα αυτοματοποιημένα συστήματα μεταφοράς ινσουλίνης συνήθως αναφέρονται ως κλειστό κύκλωμα ή τεχνητό πάγκρεας. Τα συστήματα αυτά αποτελούνται από μία αντλία έγχυσης, έναν αισθητήρα καταγραφής γλυκόζης και έναν αλγόριθμο ο οποίος υπολογίζει τη συγκέντρωση γλυκόζης αλλά και την κυκλοφορούσα ινσουλίνη προκειμένου να καθορίσει την ανάλογη δοσολογία ινσουλίνης. Το πρώτο αυτοματοποιημένο σύστημα το οποίο μειώνει ή αυξάνει την έγχυση ινσουλίνης με βάση τη συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος είναι διαθέσιμο από το 2017 στην Αμερική και από το 2018 στην Ευρώπη. Το σύστημα δεν είναι πλήρως αυτοματοποιημένο συνεπώς αναφέρεται ως υβριδικό, καθώς ο χρήστης πρέπει να προσθέσει πληροφορίες σχετικά με το γεύμα και την αντίστοιχη πρόσληψη υδατανθράκων [13]. Εξάμηνη μελέτη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 κατέληξε πως το υβριδικό

κλειστό κύκλωμα επιτυγχάνει καλύτερα ποσοστά παραμονής στα επιθυμητά γλυκαιμικά επίπεδα [25]. Τα ίδια αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν σε τετράμηνη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά 6 έως 13 ετών [26]. Τα υβριδικά συστήματα βελτιώνουν το γλυκαιμικό έλεγχο, μειώνουν την πιθανότητα υπογλυκαιμικών επεισοδίων, θεωρούνται ασφαλή και αποτελεσματικά σε σχέση με την παραδοσιακή θεραπεία [27].

Η δημιουργία ενός εξολοκλήρου κλειστού κυκλώματος χωρίς την ανάγκη παρέμβασης του χρήστη παραμένει μία πρόκληση. Μελέτες δείχνουν πώς το κλειστό κύκλωμα έγχυσης είναι ασφαλές και παρά την ετερογένεια των αποτελεσμάτων βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο. Ο περιορισμένος αριθμός των μελετών καθιστά τα αποτελέσματα ενθαρρυντικά απαιτώντας όμως περαιτέρω αξιολόγηση [28,29].

Ένας ακόμη τρόπος επίλυσης των υπογλυκαιμικών επεισοδίων και της διατήρησης αυστηρών γλυκαιμικών ορίων είναι τα δύο-ορμονικά συστήματα που χρησιμοποιούν ινσουλίνη και γλυκαγόνη. Η γλυκαγόνη εγχέεται όταν υπάρχει πρόβλεψη ή εγκατεστημένη υπογλυκαιμία. Μελέτες δείχνουν πως τα δύο-ορμονικά συστήματα εμφανίζονται αποτελεσματικότερα ως προς τον γλυκαιμικό έλεγχο σε σύγκριση με τα μονο-ορμονικά [30]. Επιπροσθέτως, οι βελτιωμένοι αλγόριθμοι των αυτοματοποιημένων συστημάτων επιτρέπουν την προσθήκη και άλλων δεικτών όπως οι καρδιακοί παλμοί, το στρες και η σωματική άσκηση [13].

Δυστυχώς, σε κάποιες περιπτώσεις, η γλυκαγόνη συνδέεται με γαστρεντερικά προβλήματα όπως ναυτία. Η επίδραση στην ηπατική και καρδιαγγειακή λειτουργία δεν έχει ακόμη διερευνηθεί καθώς οι μελέτες παραμένουν περιορισμένες σε μέγεθος και διάρκεια [27,30].

3. Δίαιτα

Ο Διαπολόγος αποτελεί ένα βασικό μέλος της διεπιστημονικής ομάδας. Παλαιότερα η διαβητική διαίτα προσαρμόζονταν ανάλογα με την φαρμακευτική αγωγή, πλέον όμως η δοσολογία ινσουλίνης είναι αυτή που πρέπει να προσαρμόζεται στις διατροφικές ανάγκες κάθε ατόμου ώστε να διάγει μια φυσιολογική δίχως περιορισμούς ζωή [2]. Σαφέστατα υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί όπως η αποφυγή κορεσμένων λιπαρών και ζαχαρούχων ποτών και φαγητών [6]. Παρόλα αυτά, σύμφωνα με τον ADA οι στόχοι ενός επιτυχημένου διαπολογίου συνοψίζονται στα εξής:

- Επίτευξη και διατήρηση βέλτιστων επιπέδων γλυκόζης, λιπαρών οξέων και αρτηριακής πίεσης με απώτερο στόχο την μείωση του κινδύνου καρδιακής και νεφρικής νόσου.
- Πρόληψη και θεραπεία επιπλοκών του διαβήτη.
- Εκπλήρωση προσωπικών διατροφικών αναγκών, λαμβάνοντας υπόψη τις προσωπικές προτιμήσεις και
- Διατήρηση της απόλαυσης του φαγητού περιορίζοντας τα τρόφιμα μόνο όταν υποδεικνύεται από επιστημονικά στοιχεία [2].

Μελέτες δείχνουν πως η διατήρηση της HbA1C σε φυσιολογικά επίπεδα μειώνει τις μικροαγγειακές και καρδιαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη. Ο διαπολόγος θα διδάξει υγιείς συμπεριφορές όπως:

- Προσαρμογή της δοσολογίας της ινσουλίνης με βάση την σύσταση και την ποσότητα του γεύματος.
- Προσαρμογή των γευμάτων την κατάλληλη ώρα ανάλογα με το πρόγραμμα του ατόμου π.χ. επερχόμενη άσκηση
- Διόρθωση υπεργλυκαιμιών και
- Διόρθωση υπογλυκαιμιών χωρίς την υπερκατανάλωση πλεοναζόντων υδατανθράκων [2,31].

4. Άσκηση

4.1 Αερόβια Άσκηση – μεταβολική απόκριση

Η άσκηση συνήθως διαχωρίζεται σε αερόβια και αναερόβια ανάλογα με το επικρατέστερο σύστημα παραγωγής ενέργειας. Στις περισσότερες περιπτώσεις βέβαια πραγματοποιείται ένας συνδυασμός των παραπάνω συστημάτων. Στην αερόβια άσκηση, η γλυκόζη πλάσματος και η οξείδωση λιπιδίων θεωρείται κύριο καύσιμο. Σε ένταση άσκησης στο 50%-60% του VO₂max η οξείδωση λιπιδίων μειώνεται και κύρια πηγή ενέργειας είναι οι υδατάνθρακες. Σε υψηλής έντασης άσκηση χρησιμοποιείται το μυϊκό γλυκογόνο, η γλυκόζη αίματος και υπάρχει μικρή συνεισφορά των λιπιδίων και των πρωτεϊνών [32].

Σε υγιή άτομα, κατά την διενέργεια αερόβιας άσκησης χρονικού διαστήματος μεγαλύτερου ή ίσου των 20 λεπτών, παρατηρείται μείωση της ινσουλίνης και ταυτόχρονη αύξηση έκκρισης γλυκαγόνου, κατεχολαμινών, κορτιζόλης και άλλων ορμονών. Το ήπαρ, καλείται να παράγει γλυκόζη ώστε να διατηρηθεί η ομοιόσταση, καθώς κατά την άσκηση οι ανάγκες μπορούν να αυξηθούν ως και 50 φορές, εξαιτίας της αυξημένης απορρόφησής γλυκόζης από τους μυς [33]. Αντίθετα, στην αναερόβια άσκηση η συγκέντρωση της ινσουλίνης στην κυκλοφορία του αίματος δεν μειώνεται, εν μέρει λόγω της μικρότερης διάρκειας της άσκησης. Κατά την ανάκαμψη βέβαια, εντοπίζεται αύξηση της γλυκόζης κυρίως λόγω δράσης των αντιρρυθμιστικών ορμονών και των μεταβολιτών [32].

Κατά την έναρξη αερόβιας άσκησης, η συγκέντρωση ινσουλίνης στα άτομα με διαβήτη τύπου 1 δεν μειώνεται άμεσα. Το γεγονός αυτό ίσως συμβαίνει λόγω της αυξημένης αιματικής ροής και οδηγεί στην αύξηση της ινσουλίνης στην συστηματική κυκλοφορία. Η συγκέντρωση γλυκόζης, μειώνεται με αποτέλεσμα την έλευση υπογλυκαιμίας στην πλειοψηφία των ασθενών σε 45 λεπτά από την έναρξη άσκησης. Παραδόξως σε πάσχοντες με ΣΔτ1 με καλύτερη φυσική κατάσταση παρατηρείται μεγαλύτερη τάση εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην καλύτερη ευαισθησία της ινσουλίνης αλλά και στην ικανότητα επίτευξης μεγαλύτερου παραγόμενου έργου [34].

Κατά την ανάκαμψη από την αερόβια άσκηση, ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας παραμένει υψηλός για 24 περίπου ώρες. Μεγαλύτερες πιθανότητες

υπογλυκαιμίας συμβαίνουν κυρίως κατά την κατάκλιση και μετά από πραγματοποίηση άσκησης τις απογευματινές ώρες [32,33].

4.2 Άσκηση και Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Η συχνή σωματική άσκηση ατόμων που πάσχουν από διαβήτη τύπου 1 είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με μειωμένη θνησιμότητα και νοσηρότητα [32,35,36]. Η άσκηση στους ενήλικες με διαβήτη τύπου 1 βελτιώνει δείκτες όπως η σύσταση του σώματος, η BMI, ο VO₂peak και η LDL. Στα παιδιά βρέθηκε βελτιωμένη ευαισθησία της ινσουλίνης, του προφίλ των τριγλυκεριδίων, της LDL και μείωση της περιφέρειας μέσης [35]. Η μέτρια προς υψηλή ένταση άσκηση είναι αποτελεσματικότερη στην βελτίωση της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας και στην μείωση του λιπώδη ιστού. Η άσκηση διαφορετικών εντάσεων βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και μειώνει τις απαιτούμενες ημερήσιες δόσεις [35]. Επιπροσθέτως, σε μελέτη όπου συμμετείχαν 2639 ασθενείς με ΣΔτ1 κατέληξε πως η άσκηση συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο πρόωρης και καρδιαγγειακής θνησιμότητας [37]. Για τους παραπάνω λόγους, η άσκηση αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπευτικής αντιμετώπισης του διαβήτη τύπου 1 και προτείνεται από διεθνείς οργανισμούς (πίνακας 5). Η σύσταση για ενήλικες περιλαμβάνει τουλάχιστον 150 λεπτά αερόβιας άσκησης ανά εβδομάδα καθώς και δύο με τρεις φορές άσκηση με αντιστάσεις, χωρίς να μεσολαμβάνουν δύο συνεχόμενες ημέρες αποχής. Στο ημερήσιο πρόγραμμα των παιδιών με διαβήτη τύπου 1 θα πρέπει να υπάρχει τουλάχιστον μια ώρα σωματικής άσκησης [2,32,38].

FIIT	Αερόβια άσκηση	Άσκηση με αντιστάσεις	Ασκήσεις ευλυγισίας
Συχνότητα (frequency)	3-7 ημέρες/εβδομάδα	Τουλάχιστον 2 μη διαδοχικές ημέρες/εβδομάδα, αλλά κατά προτίμηση 3	≥ 2-3 ημέρες/εβδομάδα
Ένταση (Intensity)	Μέτρια (40% - 59% VO2R ή 12- 13 ΥΑΠ) έως υψηλή (60%-89% VO2R ή 14- 17 ΥΑΠ)	Μέτρια (50% - 69% της 1-ΜΕ) έως υψηλή (70% - 85% της 1-ΜΕ)	Διάταση μέχρι του σημείου ανελαστικότητας, ή ήπιας ενόχλησης του μυός.
Διάρκεια (time)	ΣΔτ1: 150 λεπτά/εβδομάδα μέτριας έντασης άσκηση, ή 75 λεπτά/εβδομάδα υψηλής έντασης, ή έναν ισοδύναμο συνδυασμό των δύο ΣΔτ2: 150 λεπτά/εβδομάδα μέτριας έως υψηλής έντασης άσκηση	Τουλάχιστον 8-10 ασκήσεις, 1-3 σειρές (σετ) των 10-15 επαναλήψεων, έως του σημείου μέτριας κόπωσης ανά σειρά, στην αρχή του προγράμματος. Σταδιακά προχωρήστε σε μεγαλύτερα βάρη, χρησιμοποιώντας 1-3 σειρές των 8-10 επαναλήψεων.	Στατική διάταση για 10-30 δευτερόλεπτα, με 2-4 επαναλήψεις για κάθε άσκηση.
Είδος (type)	Παρατεταμένες, ρυθμικές δραστηριότητες που επιστρατεύουν μεγάλες μυϊκές ομάδες (π.χ., περπάτημα, ποδηλασία, κολύμβηση)	Όργανα αντιστάσεων και ελεύθερα βάρη	Διατάσεις στατικές, δυναμικές και/ή PNF
<p>1-ΜΕ: 1 Μέγιστη Επανάληψη, PNF: Proprioceptive Neuromuscular Facilitation /Ιδιοδεκτική Νευρομυϊκή Διευκόλυνση, ΥΑΠ: Υποκειμενική Αντίληψη Προσπάθειας, VO2R: Πρόσληψη Οξυγόνου Εφεδρείας</p>			

Πίνακας 5: Συστάσεις έντασης, διάρκειας και συχνότητας (FIIT) της θεραπευτικής άσκησης για τους πάσχοντες με Σακχαρώδη Διαβήτη [39]

4.3 Ανασταλτικοί παράγοντες

Δυστυχώς οι έρευνες καταδεικνύουν πως τα άτομα με διαβήτη τείνουν να γυμνάζονται λιγότερο σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, έχοντας υψηλά ποσοστά υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων [40]. Ανασταλτικοί παράγοντες άσκησης φαίνεται να είναι η ανικανότητα διατήρησης γλυκαιμικού ελέγχου, η έλλειψη χρόνου, έλλειψη κατάλληλων εγκαταστάσεων, κινήτρου, προβλήματα αυτοεικόνας αλλά και ανεπαρκής γνώσεις για την διαχείριση της άσκησης [32]. Επικρατέστερος ανασταλτικός παράγοντας βέβαια παραμένει ο φόβος υπογλυκαιμικού επεισοδίου [40,41].

Η εμφάνιση υπογλυκαιμικών επεισοδίων τόσο κατά την διάρκεια όσο και μετά την άσκηση, δυστυχώς δεν συνοδεύεται από την κατάλληλη προσαρμογή του θεραπευτικού σχήματος από τους περισσότερους νέους. Αποτελέσματα

έρευνας έδειξε ότι το 84% των συμμετεχόντων πραγματοποίησε κάποιου είδους προσαρμογή. Το 40% τροποποίησε την γευματική ινσουλίνη αμέσως πριν την άσκηση ενώ το 68% διενήργησε προσαρμογή της βασικής ροής κατά την διάρκεια της άσκησης. Μετά την άσκηση μόνο το 10% τροποποίησε την βασική ροή το βράδυ. Τα παραπάνω στοιχεία δείχνουν πως παρόλο τον φόβο της ύπαρξης υπογλυκαιμίας απαιτείται περαιτέρω εκπαίδευση των νέων ώστε να αυξηθεί η ασφάλεια κατά την άσκηση [41].

4.4 Διορθωτικές παρεμβάσεις

Στο παρελθόν έχουν ακολουθηθεί διαφορετικές στρατηγικές προσέγγισης προκειμένου να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ασκησιογενών επιπτώσεων. Οι έρευνες αυτές δείχνουν την επιρροή που δέχεται η γλυκόζη από τον τύπο, την διάρκεια και την ώρα της ημέρας που διενεργείται η άσκηση. Σημαντικό ρόλο κατέχει η περιεκτικότητα και ο χρόνος λήψης του γεύματος καθώς και της προγευματικής ινσουλίνης. Για τους παραπάνω λόγους κρίνεται αναγκαίο να ελέγχονται δεδομένα όπως η συγκέντρωση γλυκόζης προ άσκησης, η ποσότητα κυκλοφορούσας ινσουλίνης, η ώρα και η σύσταση του τελευταίου γεύματος. Όσον αφορά την άσκηση το είδος και η διάρκεια της θα καθορίσει τον τρόπο διαχείρισης. Οι συνηθέστερες διορθωτικές παρεμβάσεις που θα δρομολογηθούν περιλαμβάνουν τη λήψη υδατανθράκων και την προσαρμογή στην δοσολογία της ινσουλίνης. Στους ασθενείς που φέρουν αντλία ινσουλίνης μια επιπρόσθετη θεραπευτική πρόκληση αποτελεί η προσαρμογή της βασικής ροής της ινσουλίνης τόσο πριν όσο και μετά το πέρας της σωματικής άσκησης [32,42].

Ειδικό μέρος

1. Σκοπός

Όπως διατυπώθηκε παραπάνω μολονότι τα οφέλη της μέτριας έντασης αερόβιας άσκησης είναι πολλά, συνήθως οδηγεί σε χαμηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης πλάσματος ιδίως αν δεν έχει προηγηθεί προσαρμογή της ινσουλίνης ή λήψη επιπλέον υδατανθράκων. Κύριος σκοπός της παρούσας έρευνας, αποτελεί η εύρεση βέλτιστων θεραπευτικών πρακτικών, που οδηγούν στην επίτευξη καλύτερου γλυκαιμικού ελέγχου κατά την διάρκεια και μετά την άσκηση των ασθενών με ΣΔτ1 που φέρουν αντλία ινσουλίνης. Επέλεξα να διεξάγω μια συστηματική ανασκόπηση κατανοώντας πρωτίστως τις παραμέτρους που καλείται να διαχειριστεί το άτομο κατά την σωματική άσκηση. Στοχεύοντας, στην καλύτερη κατανόηση της περίπλοκης εξίσωσης που δημιουργείται ανάμεσα στην ένταση και την διάρκεια της άσκησης, την τροποποίηση της δοσολογίας της ινσουλίνης, την λήψη κύριου ή σύντομου γεύματος καθώς και το χρόνο εφαρμογής όλων των παραπάνω. Δευτερευόντως, θα ερευνηθεί ο αριθμός και η διάρκεια των υπογλυκαιμικών ή υπεργλυκαιμικών επεισοδίων που τυχόν προκύπτουν, και εν τέλει η ασφάλεια των παρουσιαζόμενων παρεμβάσεων. Ευελπιστώντας, πως υιοθετώντας ασφαλείς πρακτικές και έχοντας ένα καθορισμένο πλάνο παρέμβασης μπορούμε να βοηθήσουμε τους ασθενείς με διαβήτη να υπερνικήσουν τον φόβο τους και να συμπεριλάβουν την σωματική άσκηση στην καθημερινότητά του.

2. Μεθοδολογία

2.1 Στρατηγική αναζήτησης

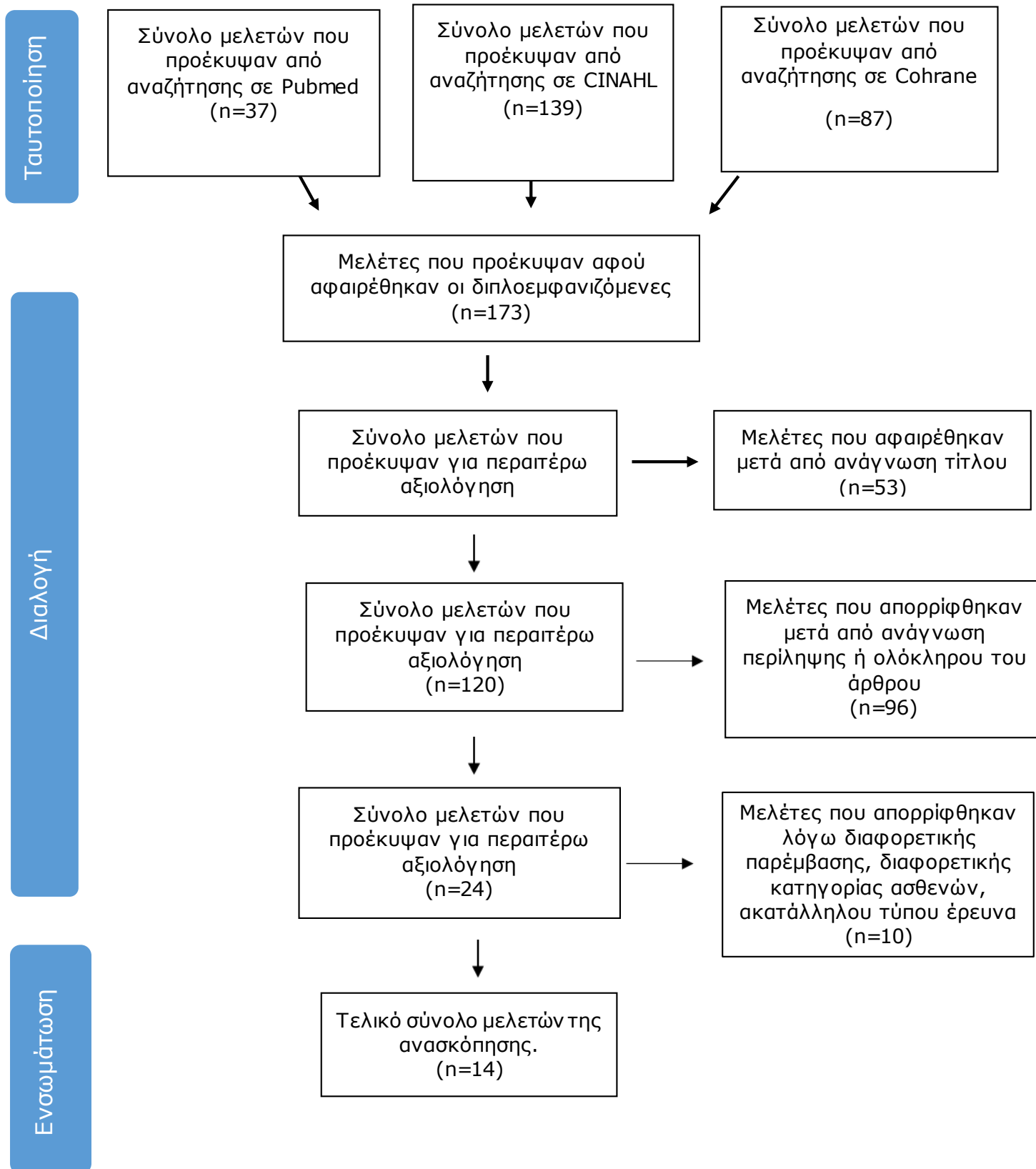
Για την εκπόνηση της παρούσας μελέτης υλοποιήθηκε αναζήτηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση, των ασκησιογενών θεραπευτικών παρεμβάσεων, στον γλυκαιμικό έλεγχο διαβητικών τύπου 1 που φέρουν αντλία ινσουλίνης. Η παρούσα ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων Pubmed, CINAHL και Cochrane Library. Η στρατηγική αναζήτησης περιλάμβανε MESH όρους και τις εξής λέξεις κλειδιά: Exercise, aerobic exercise, aerobic training, diabetes mellitus, diabetes complications, diabetes mellitus type 1, diabetes type 1, T1DM, insulin infusion systems, pancreas, artificial, insulin pump therapy, closed loop insulin delivery, portable insulin pump, artificial pancreas, insulin infusion set, insulin infusion system, continuous subcutaneous infusion, insulin delivery system. Υπήρξε περιορισμός σε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους. Όλοι οι ασθενείς είχαν διαβήτη τύπου 1 και έφεραν αντλία ινσουλίνης. Δεν υπήρξε ηλικιακός περιορισμός. Συμπεριλήφθηκαν έρευνες όπου πραγματοποιήθηκε μόνο αερόβια μέτριας

έντασης άσκηση. Δεν συμπεριλήφθηκαν μελέτες που περιλάμβαναν κάποιο άθλημα όπως σκι, ποδόσφαιρο κτλ. Δεν υπήρξε περιορισμός στο έτος δημοσίευσης. Έγιναν αποδεκτές έρευνες μόνο στην αγγλική γλώσσα.

2.2 Κρήρια ενσωμάτωσης και αποκλεισμού

Οι επιλεγείσες μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες έρευνες σε άτομα με διαβήτη τύπου 1 που φέρουν αντλία ινσουλίνης και πραγματοποίησαν μέτριας έντασης άσκηση. Από την αρχική αναζήτηση προέκυψαν 263 αποτελέσματα. Αφαιρέθηκαν οι διπλοεμφανιζόμενες μελέτες καταλήγοντας σε 173. Στην συνέχεια μετά από ανάγνωση του τίτλου και της περίληψης προέκυψαν 24 έρευνες, καταλήγοντας εν τέλει στην επιλογή 14 εξ αυτών. Οι λόγοι απόρριψης μελετών ήταν: ομάδες διαβητικών χωρίς αντλία ινσουλίνης, έρευνες με εγκυμονούσες ή θηλάζουσες γυναίκες, μελέτες χωρίς άσκηση, διαφορετική μορφής σωματική άσκηση, μη σχετικές με το θέμα μας παρέμβαση, διαφορετικό είδος μελέτης.

2.3 Διάγραμμα PRISMA



Διάγραμμα PRISMA

2.4 Ποιοτική αξιολόγηση

Για την ποιοτική αξιολόγηση των μελετών που συμπεριλήφθηκαν χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα 11 σημείων αξιολόγησης PEDro. Υπήρξε μόνο ένας αξιολογητής. Δεν τέθηκε όριο για την απόρριψη κάποιας μελέτης.

	Schiffri in et al[43]	Edelm ann et al [44]	Sonne nberg et al[45]	Admo n et al[46]	Tsaliki an et al[47]	Janko vec et al[48]	Franc et al[49]	Patel et al[50]	McAul ey et al[51]	Rickels et al[52]	Stein eck et al[53]	Roy- Flemin g et al [54]	Zahari eva et al[55]	Aronson et al[56]
Έγινε τυχαιοποίηση των συμμετεχόντων				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Η τυχαιοποίηση ήταν ανεξάρτητη/ τυφλή				✓			✓			✓		✓		✓
Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων σε βασικά χαρακτηριστικά στην αρχική μέτρηση	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Οι συμμετέχοντες ήταν τυφλοί στην παρέμβαση			✓	✓			✓			✓		✓		✓
Οι θεραπευτές ήταν τυφλοί στην παρέμβαση														✓
Οι αξιολογητές ήταν τυφλοί στην παρέμβαση														
Αναφέρονται αποτελέσματα >85% των συμμετεχόντων	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Έγινε στατιστική ανάλυση σύμφωνα με την προσχεδιασμένη παρέμβαση	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Έγινε σύγκριση των ομάδων σε κύριες παραμέτρους	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Αναφέρονται μέτρα θέσης και διασποράς για κύριες παραμέτρους	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Συνολικό σκορ	5/10	5/10	6/10	8/10	6/10	6/10	8/10	6/10	8/10	7/10	7/10	8/10	6/10	9/10

Πίνακας 7: Πίνακας Ποιοτικής Αξιολόγησης

2.5 Πίνακας PICOS

Συγγραφέας Έτος	Δημογραφικά Αριθμός Φύλλο Ηλικία	Χαρακτηριστικά άσκησης		Παρέμβαση		Αποτελέσματα		
		Ένταση	Διάρκεια και περιγραφή	Ώρα άσκησης	Ομάδες παρέμβασης	Αριθμός και διάρκεια υπογλυκαιμιών	Αριθμός και διάρκεια υπεργλυκαιμιών	Περιγραφή
Schiffrin et al [43] 1985	7 (A & Θ) 15,8±0,3 ετών	55%VO2max	45min κυκλοεργόμετρο	Πρωί Πρωινό 90min πριν	A) Ανάπαυση B) Άσκηση & 100% Bolus δόση Γ) Άσκηση & -50% Bolus δόσης Δ) Άσκηση & -2/3 bolus δόσης Ε) Άσκηση χωρίς bolus δόση	B) n= 4	Μόνο στο E Δεν αναφέρεται ο ακριβής αριθμός	- Στο B η γλυκόζη πλάσματος μειώθηκε στα 45min 57±5mg/dl p<0.05 (vs ομάδα A), επιπλέον παρατηρήθηκαν 4 υπογλυκαιμίες <45mg/dl - Στο E παρατηρήθηκε υπεργλυκαιμία κατά την άσκηση και την ανάκαμψη p<0,01 - Στο Γ και Δ η μέση συγκέντρωση ινσουλίνης αυξήθηκε p<0,05 vs A
Edelman et al [44] 1986	7 A Ενήλικες 31,4±4,8	60% VO2max	45min κυκλοεργόμετρο	Πρωί Δεν δόθηκε γεύμα Απόγευμα ίδιο πρωτόκολλο 2h μετά το τελευταίο snack	A) χωρίς άσκηση, κλειστή αντλία ινσουλίνης για 3h. B) Διακοπή αντλίας ½ h πριν την έναρξη άσκησης για σύνολο 3h. A) χωρίς άσκηση, κλειστή αντλία ινσουλίνης για 3h. B) Διακοπή αντλίας ½ h πριν την έναρξη άσκησης για σύνολο 3h.	 B) n=3 με γλυκόζη αίματος <2.8 mmol/l		- Κατά την άσκηση υπήρξε εμφανής μείωση της γλυκόζης αίματος η οποία ήταν μεγαλύτερη το απόγευμα σε σχέση με το πρωί 2,2±0,3mmol/l vs 1.4±0.4mmol/l p<0,01.
Sonnenberg et al [45] 1990	7 A (15-31 ετών)	στα 80 watt υπολογίζοντας σε O2 intake=1,3 L/min Μέτριας έντασης άσκηση	60min κυκλοεργόμετρο	Πρωί Πρωινό 60min πριν	A) Ανάπαυση & Bolus δόση 100% B) Άσκηση + 100% Bolus Γ) 100% bolus, διακοπή αντλίας κατά την άσκησης & BR=100% Δ) 100% bolus δόση, διακοπή αντλίας κατά την διάρκεια της άσκησης & 50% μείωση BR από την λήξη της άσκησης έως το τέλος της παρατήρησης Ε) 50% bolus δόση, διακοπή αντλίας κατά την άσκηση & μείωση 75% BR από το τέλος της άσκησης ως το τέλος της παρατήρησης	A) n=0 B) n=4 Γ) n=2 Δ) n=2 Ε) n=0		- Στην έναρξη της άσκησης στο πρωτόκολλο E η γλυκόζη αίματος ήταν υψηλότερη από τα υπόλοιπα πρωτόκολλα p<0.05 - Δεν παρουσιάστηκε καμία υπογλυκαιμία μόνο στο πρωτόκολλο E. - Μετά την άσκηση είχαμε αύξηση των NEFA σε όλα τα πρωτόκολλα φτάνοντας σε υψηλότερα επίπεδα στα 480min σε σχέση με την έναρξη στο A p<0.01 και στο E p<0.05
Admon et al [46] 2005	10 (4 A & 6 Θ) 15,7±3	60% VO2max	45min κυκλοεργόμετρο	Πρωί Πρωινό 2h πριν 20gr CHO δόθηκαν 15min πριν και μετά την άσκηση	A) Ανοιχτή αντλία με μείωση 50% BR B) Κλειστή αντλία ινσουλίνης	A) n=2 B) n=2 2.5-12 ώρες μετά την άσκηση A) n=9 B) n=6		Μη σημαντική μεταβολή
Tsalikian et al [47] 2006	49 Παιδιά	55% VO2max	4*15min δαπεδοεργόμετρο Με ενδιάμεσο 5min διάλειμμα	Απόγευμα Γεύμα >3h πριν	A) Άσκηση, κλειστή αντλία για σύνολο ~2h	Κατά την άσκηση A=8 B=21	Κατά την άσκηση A= 6 B= 2	-Κατά την άσκηση παρουσιάστηκε μικρότερη μείωση της γλυκόζης σε A vs B 44±38 vs 63±33 p<0.001.

Ασκησιογενείς τροποποιήσεις του θεραπευτικού σχήματος σε ασθενείς ΣΔτ1, με αντλία ινσουλίνης

	8-17 ετών 14,5±2				B) Άσκηση, Ανοιχτή αντλία	Μετά την άσκηση A=0 B=4	Μετά την άσκηση A = 7 B = 1	-υπογλυκαιμία στο 16%(A) vs 43%(B) (p=0.003) -45min μετά την άσκηση παρουσιάστηκε υπεργλυκαιμία 27%(A) vs 4%(B) p=0.002
Jankovec et al [48] 2011	12 A Ενήλικες 33.4 ± 8.66	60% HRmax	2*30min κυκλοεργόμετρο	Πρωί Νηστεία	A) χωρίς άσκηση, κλειστή αντλία ινσουλίνης για 3h. B) Με άσκηση, κλειστή αντλία 30min πριν την έναρξη και επανασύνδεση 60min μετά την λήξη της.			-τα μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένα στην ομάδα B. -2h μετά την επανασύνδεση της αντλίας: α) οι τιμές 3-υδροξυβουτυρικό οξύ ήταν υψηλότερες στην ομάδα B με B: 241,6 vs A:107,3 p<0.05 β) τα επίπεδα κετονών ήταν υψηλότερα στο B 337,4μmol/l vs A 171,9μmol/l p<0.01
Franc et al [49] 2015	20 (11 A & 9 Θ) Ενήλικες 45±11,9	50% VO2max	30min	Απόγευμα Γεύμα 3h πριν Απόγευμα Γεύμα 90min πριν	A) Ομάδα ελέγχου χωρίς άσκηση B) 50% Μείωση BR Γ) 80% Μείωση BR A) Μείωση bolus ινσουλίνης -30% ή -50% B) Μείωση BR -50% ή -80%	A) 8 B) 9 Γ) 9		- Στο 1ο μέρος παρατηρήθηκαν περισσότερες υπογλυκαιμικά επεισόδια στο B σε σχέση με το A p=0,03 - Στο 2ο μέρος στο A σε σχέση με το B υπήρξε μια τάση για λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια p=0.07, υψηλότερη πρόσληψη επιπλέον υδατανθράκων p=0.02 και μεγαλύτερος χρόνος παραμονής >10mmol/L p=0.057 με (42±33% vs 16±28%, p=0.057)
Patel et al [50] 2016	12(6 A & 6Θ) 20±6 ετών	65%-70% HRmax	4*15min σε δαπεδοεργόμετρο Με ενδιάμεσο 5min διάλειμμα	Μεσημέρι Γεύμα 3h πριν	A) Άσκηση και αντλία σε κλειστό κύκλωμα B) Άσκηση και αντλία σε κλειστό κύκλωμα + σνακ όπου δόθηκε πριν και στα μέσα της άσκησης -Av BG<150mg/dl 30gr CHO -Av BG≥150mg/dl 15gr CHO	A) n=3 B) n=0		- Ο αλγόριθμος της γλυκόζης πλάσματος ορίστηκε στα 150mg/dl και για τις 2 συνεδρίες - Στην ομάδα B 8 συμμετέχοντες έλαβαν 15g CHO ενώ 4 30g CHO - Η μεταβολή της γλυκόζης πλάσματος κατά την άσκηση ήταν: -53 ±10 vs 10±13 (A vs B) p=0.0005 - Η μεταβολή της γλυκόζης πλάσματος 30min μετά την άσκηση ήταν 132±16mg/dl vs 183±14mg/dl(A vs B) p=0.0078 - Στα 75min άσκησης δόθηκε στο A 0,7±0,1U ινσουλίνη vs 1,8±0,4U στο B p=0,002
McAuley et al [51] 2016	14 (A & Θ) Ενήλικες 42±10	65%-70% HRmax	30min κυκλοεργόμετρο	Πρωί -	A) Ανάπαυση & -50% μείωση BR για 210min B) Άσκηση & -50% μείωση της BR 1h προ άσκησης	A) n=1 B) n=3		- τα επίπεδα ινσουλίνης ήταν χαμηλότερα 2h μετά την άσκηση στο B vs A p<0,001, με επιταχυνόμενη μείωση την 1 ^η ώρα p=0.007. -Τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος στο B αυξήθηκαν στην άσκηση και διατηρήθηκαν υψηλά και κατά την ανάκαμψη p<0.001, -Η μέγιστη αύξηση γλυκόζης έγινε 30min από το τέλος της άσκησης 1,2±0,4mmol/l.
Rickels et al [52] 2018	15 ενήλικες 9 (A & 6 Θ) 18-64 ετών	50%-55% VO2max	45min δαπεδοεργόμετρο	Πρωί Νηστεία	A) Καμία παρέμβαση B) Μείωση 50% βασικής ινσουλίνης έως 45min μετά την έναρξη της άσκησης Γ) 40g ταμπλέτα γλυκόζης peros, 20g στην αρχή της άσκησης και 20g στα 30min της άσκησης Δ) 150mg υποδόρια γλυκαγόνη	A) n=6 B) n=5 Γ) n=0 Δ) n=0	A) n=0 B) n=0 Γ) n=5 Δ) n=1	- Όλες οι παρεμβάσεις έγιναν 5min πριν την έναρξη της άσκησης - Av η συγκέντρωση γλυκόζης ήταν <70mg/dl η άσκηση τερματίζονταν - Av η προγευματική συγκέντρωση γλυκόζης ήταν ≥270mg/dl επιτρέποντας η bolus διόρθωση - Κατά την άσκηση η συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος αυξήθηκε ελάχιστα στο Δ, περισσότερο στο Γ ενώ μειώθηκε στην Α και Β (p<0.001) - Η γλυκαγόνη κατά την άσκηση και στα 30min της ανάκαμψης έμεινε αμετάβλητη σε Α,Β,Γ ενώ αυξήθηκε στο Δ p<0,001

Ασκησιογενείς τροποποιήσεις του θεραπευτικού σχήματος σε ασθενείς ΣΔτ1, με αντλία ινσουλίνης

Steineck et al [53] 2018	14 ενήλικες (8Α & 6Θ) 23-66 ετών	50% HRmax	45min κυκλοεργόμετρο	Μεσημέρι Γεύμα 2h πριν	A) 200μg γλυκαγόνης πριν την άσκηση B) 200μg γλυκαγόνης μετά την άσκηση Γ) 200μg γλυκαγόνης σε ανάπαυση	A) n=6 B) n=4 Γ) n=2	- Υπήρξε μεγαλύτερη αύξηση της γλυκόζης πλάσματος στο Β σε σχέση με το Γ (2,6±1,7 vs 1.8±2.0 mmol/l p=0,02) - Τα επίπεδα γλυκόζης μειώθηκαν λιγότερο κατά την άσκηση όταν η γλυκαγόνη δόθηκε πριν από ότι μετά την άσκηση (-0,9±2,8 vs -3.1±2.8 mmol/l p=0.002 - Η διάρκεια άσκησης πριν η γλυκόζη μειωθεί ≤3,9mmol/l ήταν μεγαλύτερη όταν η γλυκαγόνη δόθηκε πριν σε σχέση με μετά την άσκηση p=0.0065 - Οι κετόνες αυξήθηκαν σημαντικά 2h μετά την άσκηση στις ομάδες άσκησης σε σχέση με την ανάπαυση p<0.001
Roy-Fleming et al [54] 2018	22 (11Α & 11Θ) Ενήλικες 40±15	60% VO2peak	45min κυκλοεργόμετρο	Μεσημέρι Γεύμα 3h πριν Αν γλυκόζη <5mmol/L δίνονταν 21g CHO	A) 80% μείωση BR 40min πριν την έναρξη άσκησης B) 80% μείωση BR 20min πριν την έναρξη άσκησης Γ) 80% μείωση BR στην έναρξη της άσκησης	A) 6 B) 12 Γ) 11	Μη σημαντική μεταβολή
Zaharieva et al [55] 2019	17 (4Α & 13Θ) 17 έως 65 ετών	45%-55% VO2peak	4*15min δαπεδοεργόμετρο με ενδιάμεσο 5min διάλειμμα	Μεσημέρι Γεύμα 3h πριν	A) 80% μείωση BR 90min πριν την έναρξη άσκησης επανασύνδεση μετά την λήξη της B) 50% μείωση BR, 90min πριν την έναρξη άσκησης Γ) Κλειστή αντλία ινσουλίνης στην έναρξη άσκησης	A) 1 B) 1 Γ) 7	- 10min πριν την έναρξη άσκησης η γλυκόζη αίματος ήταν υψηλότερη στο Β vs Α p<0.001 - Στην έναρξη άσκησης η γλυκόζη αίματος ήταν υψηλότερη στο Β σε σχέση με τις άλλες δύο p<0,001 - Υψηλότερα ποσοστά υπογλυκαιμιών παρουσιάστηκαν στο Γ n=7 σε σχέση με Α n=1 και Β n=1 p<0.02
Aronson et al [56] 2020	24 (Α & Θ) ενήλικες	50%-75% HRpeak	3*30min κυκλοεργόμετρο και δαπεδοεργόμετρο Με ενδιάμεσο 10 min διάλειμμα	Πρωί	Η αντλία αποσυνδέεται 60min πριν την έναρξη της άσκησης και συνδέεται στη λήξη της άσκησης Α) Συνήθης CSII 100% BR B) Υβριδική CSII 50% BR + εφάπαξ 100 U/ml ινσουλίνης	A) n=2 B) n=2 Στην κατάκλιση A) n=8 σε 24 συνεδρίες B) n=6 σε 22 συνεδρίες	- Στο Β παρέμειναν περισσότερη ώρα στο όριο 4-10mmol/L στις 6h παρατήρησης σε σχέση με το Α, ποσοστό διάρκειας εντός εύρους 64%vs40%, p=0.005. - Η διάρκεια παραμονής σε υπεργλυκαιμία ήταν χαμηλότερη στο Β σε σχέση με το Α p=0.005 με μέση διαφορά 87min - Η μέση συγκέντρωση γλυκόζης στο Β ήταν χαμηλότερη σε σχέση με το Α με μέση διαφορά 1.8mmol/L p=0.004

CSII: Συνεχής υποδόρια έγχυση ινσουλίνης, VO2max: μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου, BR: βασική ροή ινσουλίνης, Bolus: εφάπαξ δόση ινσουλίνης, NEFA: μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα, CHO: υδράνθρακες, n:αριθμός.

Πίνακας 8: Πίνακας PICOS

3. Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή των μελετών

Στην παρούσα έρευνα συμπεριλήφθηκαν 14 τυχαίοποιημένες μελέτες. Τα χαρακτηριστικά των παρεμβάσεων και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα PICOS. Ο αριθμός ατόμων ανά μελέτη διακυμάνθηκε από 7 έως 49 άτομα, με ηλικία από 8 έως 66 ετών. Σε οχτώ από τις 14 μελέτες υπήρξαν αποκλειστικά ενήλικες, σε δύο μελέτες μόνο παιδιά και σε 4 έφηβοι και ενήλικες. Η απαραίτητη πρότερη χρήση της αντλίας ινσουλίνης για την συμμετοχή στις έρευνες ήταν τουλάχιστον 1 μήνας για δύο μελέτες, 2 μήνες για μία μελέτη, 3 μήνες για έξι μελέτες, 6 μήνες για μία μελέτη και 1 χρόνος για δύο μελέτες. Ο ελάχιστος χρόνος νόσησης με διαβήτη τύπου 1 για την πλειοψηφία των μελετών είναι το 1 έτος εκτός από δύο μελέτες όπου απαραίτητη προϋπόθεση ήταν τουλάχιστον δύο έτη. Σε 3 από τις 14 μελέτες συμμετείχαν μόνο άνδρες.

3.2 Χαρακτηριστικά άσκησης

Οι συνεδρίες άσκησης που πραγματοποιήθηκαν είχαν διάρκεια από 30 έως 105 λεπτά (3:30', 6:45', 3:60', 1:90' και 1:105'). Ο αριθμός των συνεδριών διακυμάνθηκε από 2 έως 5. Σε 7 μελέτες η σωματική άσκηση πραγματοποιήθηκε τις πρωινές ώρες, σε 5 το μεσημέρι, σε 1 το απόγευμα και σε 1 εφαρμόστηκε σωματική άσκηση πρωί και απόγευμα. Σε 4 συνεδρίες είχε προηγηθεί πρωινό γεύμα, σε 7 μελέτες μεσημεριανό γεύμα ενώ 4 εξ αυτών πραγματοποιήθηκε άσκηση σε νηστεία. Τέλος, στις 9 μελέτες για την εκτέλεση της σωματικής άσκησης χρησιμοποιήθηκε κυκλοεργόμετρο, σε 4 δαπεδοεργόμετρο ενώ σε μια μελέτη χρησιμοποιήθηκαν και τα δυο.

4. Συζήτηση

Σε έρευνα 8935 ατόμων ηλικίας $23,3 \pm 17,4$ ετών παρατηρήθηκε πως ένας από τους λόγους αφαίρεσης της αντλίας ινσουλίνης είναι η συμμετοχή σε αθλητικές δραστηριότητες [57]. Συνεπώς στην προσπάθεια διερεύνησης της βέλτιστης τακτικής θα πρέπει να συνηγορηθούν οι επιθυμίες και οι συνήθειες του πληθυσμού που πάσχει από την συγκεκριμένη νόσο.

Οι ερευνητές στο παρελθόν προσπάθησαν να απαντήσουν στο ερώτημα εάν πρέπει να αφαιρείται η αντλία έγχυσης σε μέτριας έντασης άσκηση. Ο Edelmann με τους συνεργάτες του διερεύνησε την διακοπή της αντλίας έγχυσης ½ ώρα προ άσκησης και για σύνολο 3 ωρών, τόσο σε πρωινή όσο και σε απογευματινή συνεδρία άσκησης. Παρατήρησε μεγαλύτερη μείωση της γλυκόζης αίματος το απόγευμα απ' ότι στην πρωινή συνεδρία. Επιπροσθέτως προτείνει η διακοπή της έγχυσης να μην ξεπερνά τα 90 λεπτά προ άσκησης προς αποφυγή αύξησης των κετονικών σωμάτων και των ελεύθερων λιπαρών οξέων [44]. Αντίστοιχη τρίωρη διακοπή της αντλίας έγχυσης ινσουλίνης, με

πρωινή άσκηση και νηστεία, εντόπισε αύξηση της γλυκόζης αίματος, των κετονικών σωμάτων και των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων. Στην συγκεκριμένη μελέτη δεν παρατηρήθηκαν ακραίες τιμές, αλλά ο ερευνητής δεν προτείνει την διακοπή της αντλίας για τόσο μεγάλο χρονικό διάστημα, καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης κετοξέωσης [48]. Μελέτη που περιλάμβανε παιδιά και εφήβους, συγκρίνοντας ομάδες με κλειστή αντλία ινσουλίνης ή ανοιχτή αντλία με μειωμένη βασική ροή κατά 50%, δεν κατέληξε σε σημαντικές διαφορές. Υποδηλώνοντας πως η μείωση της βασικής ροής από 0-50%, δεν αποτελεί ένα κύριο παράγοντα ρίσκου για ασκησιογενή υπογλυκαιμία. Βέβαια στην συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος όψιμης υπογλυκαιμίας στην ομάδα με την ανοιχτή αντλία, προτείνοντας το κλείσιμο της αντλίας κατά την σωματική άσκηση και δίνοντας έμφαση στην λήψη υδατανθράκων πριν την έναρξη της, αλλά και την μέτρηση της γλυκόζης αίματος μετα-ασκησιακά [46]. Επακόλουθη μελέτη, σε παιδιατρικό πληθυσμό, όπου η διακοπή της αντλίας διήρκησε 2 ώρες είχε ως αποτέλεσμα την μείωση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων ($\leq 70\text{mg/dl}$) τόσο κατά την διάρκεια όσο και μετά το πέρας την άσκησης κατά 16% έναντι 43% της ομάδας ελέγχου ($p=0,003$). Παρά ταύτα, 45 λεπτά μετά την άσκηση εντοπίστηκε αύξηση στα υπεργλυκαιμικά επεισόδια κατά 27% έναντι 4% στην ομάδα ελέγχου, ($p=0,002$). Καταλήγοντας πως, η παύση της αντλίας στην αρχή παρατεταμένης απογευματινής άσκησης αποτελεί ωφέλιμη στρατηγική, καθώς μειώνεται το ρίσκο της υπογλυκαιμίας, χωρίς βέβαια να εκμηδενίζεται. Ο κίνδυνος βέβαια της υπεργλυκαιμίας παρέμεινε υψηλός [47]. Διαφορετική μελέτη, όπου η διακοπή της αντλίας πραγματοποιήθηκε στην έναρξη της σωματικής άσκησης έναντι της μείωσης της βασικής ροής κατά 80% και 50% ενενήντα λεπτά προ άσκησης, 7 στους 17 συμμετέχοντες ανέπτυξαν υπογλυκαιμία με την αντλία κλειστή έναντι αντίστοιχα ενός στις δύο άλλες παρεμβάσεις. Η κλειστή αντλία φαίνεται να μειώνει την πτωτική τάση της γλυκόζης αίματος σε σχέση με την ανοιχτή αντλία στο 100% της βασικής ροής. Παρόλα αυτά, η κλειστή αντλία δεν επαρκεί για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμικού επεισοδίου. Συμπεραίνοντας η προσαρμογή της βασικής ροής στο 50-80% 90 λεπτά πριν την έναρξη της άσκησης ανταποκρίνεται καλύτερα στη μείωση αυτού του κινδύνου [55]. Μια διαφορετική προσέγγιση προσπάθησε να θέσει ο Aronson με τους συνεργάτες του θέλοντας να μελετήσουν ένα υβριδικό μοντέλο. Οι ανάγκες του ατόμου καλύπτονται κατά 50% από την αντλία έγχυσης και κατά 50% από ένεση ινσουλίνης, επιτρέποντας την πραγματοποίηση άσκησης δίχως αντλία. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική πρακτική όπου απαιτείται περαιτέρω μελέτη [56].

Ένα άλλο βασικό στοιχείο που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν είναι ο χρόνος του προηγηθέντος γεύματος. Για γεύμα που προηγείται έως 120 λεπτά από την σωματική άσκηση, μελετήθηκε το όφελος με διαφοροποίηση της προγευματικής ινσουλίνης. Δημιουργώντας τις εξής ομάδες α) ομάδα ελέγχου, β) 100% προγευματική ινσουλίνη, γ) μείωση κατά 50% του

σχήματος ινσουλίνης δ) μείωση κατά 2/3 και ε) άσκηση χωρίς προγευματική ινσουλίνη. Η μεταγευματική άσκηση χωρίς λήψη ινσουλίνης, οδήγησε σε υπεργλυκαιμία ($p < 0.01$). Στη μελέτη, όταν η μείωση της ινσουλίνης ήταν στο πενήντα τις εκατό ή στα δύο τρίτα δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η μείωση κατά 50-66% οδήγησε σε σχεδόν φυσιολογικές γλυκαιμικές τιμές και απέτρεψε την υπογλυκαιμία. Συμπερασματικά ο Schiffrin και οι συνεργάτες του, θεωρούν πως για αερόβια άσκηση διάρκειας 45 λεπτών, απαιτείται η μείωση της προγευματικής ινσουλίνης κατά 30-50% καθώς η προσαρμογή αυτή φαίνεται κατάλληλη για την αποφυγή της υπογλυκαιμίας. Εναλλακτικά, προτείνει την λήψη 15g υδατάνθρακα πριν από 45λεπτη προγραμματισμένη σωματική άσκηση, ή 25-30g για μη προγραμματισμένη άσκηση ίδιας έντασης και διάρκειας [43]. Σε μεταγενέστερη μελέτη με αερόβια άσκηση διάρκειας 60 λεπτών και προηγηθείσας εφάπαξ ινσουλίνης και γεύματος 90 λεπτά πριν, χρησιμοποιήθηκαν τα εξής πρωτόκολλα: α) 100% προγευματική ινσουλίνη χωρίς άσκηση - ομάδα ελέγχου, β) 100% προγευματική ινσουλίνη και άσκηση γ) 100% προγευματική ινσουλίνη και διακοπή αντλίας κατά την άσκηση δ) 100% προγευματική ινσουλίνη, διακοπή αντλίας κατά την άσκηση και μείωση κατά 50% της βασικής ροής μετασκησιακά και ε) μείωση 50% της προγευματικής ινσουλίνης, διακοπή αντλίας στην άσκηση και μείωση βασικής ροής κατά 25% μετασκησιακά. Οι ερευνητές συμφωνούν ως προς την μείωση κατά το ήμισυ της προγευματικής ινσουλίνης αλλά προτείνουν επιπρόσθετα την διακοπή της αντλίας κατά την άσκηση προκειμένου να αποφευχθεί η ασκησιογενής υπογλυκαιμία. Επιπλέον για την αποφυγή υπογλυκαιμίας κατάκλισης σε απογευματινή συνεδρία σωματικής άσκησης προτείνουν την μείωση της βασικής ροής της ινσουλίνης κατά 25% μετά το πέρας αυτής (στην παρούσα έρευνα υπήρξε παρακολούθηση έως 5.5 ώρες μετά το τέλος της άσκησης). Η μείωση της βασικής ροής κατά 25% συνδέθηκε με τιμές στα φυσιολογικά όρια, αντιθέτως υψηλότερη μείωση της ροής έγχυσης οδήγησε σε μη επιθυμητό περιορισμό του μεταβολικού ελέγχου. Συνεπώς οι ερευνητές θεωρούν πως για την αποφυγή τόσο της πρώιμης όσο και της όψιμης υπογλυκαιμίας χρειάζεται μείωση της προγευματικής ινσουλίνης κατά 50% αλλά και προσαρμογή της βασικής ροής τόσο κατά την άσκηση όσο και μετά την λήξη αυτής [45]. Σε μεταγενέστερη μελέτη με τριαντάλεπτη απογευματινή άσκηση, 90 λεπτά μετά από γεύμα, έγινε σύγκριση μείωσης της εφάπαξ δόσης ινσουλίνης κατά 30% ή 50% έναντι της μείωσης της βασικής ροής της ινσουλίνης κατά 50% ή 80% καταλήγοντας πως βέλτιστη λύση είναι η μείωση της προγευματικής δόσης κατά 30-50%. Η προγευματική μείωση ινσουλίνης παρόλο που συνδέεται με υψηλότερες μεταγευματικές τιμές γλυκόζης αίματος $>10\text{mmol/l}$, παρουσίασε μεγαλύτερη τάση για λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια [49].

Ποια είναι η αποτελεσματικότερη προσέγγιση αν η άσκηση πραγματοποιηθεί σε χρόνο ≥ 3 ωρών από το προηγούμενο γεύμα; Ο Frank με τους συνεργάτες του σε 30λεπτη άσκηση στο 50% VO_2max συνέκρινε ομάδα ελέγχου δίχως

άσκηση με ομάδες όπου μειώθηκε η βασική ροή της ινσουλίνης κατά 50% και 80%. Προτείνει ως βέλτιστη πρακτική την μείωση της βασικής ροής κατά 80% στην έναρξη της άσκησης και για τις ακόλουθες 2 ώρες από το τέλος αυτής [49]. Σε μεταγενέστερη έρευνα όπου χρησιμοποιήθηκαν ομάδες με 80% μείωση της βασικής ροής στην έναρξη της άσκησης, 40 και 20 λεπτά πριν την έναρξη αυτής, κατέληξε πως η μείωση κατά 80% ακόμη και 40 λεπτά προ άσκησης, παραμένει ανεπαρκής ως προς την μείωση της ασκησιογενούς υπογλυκαιμίας. Παρόλα αυτά, με την μείωση της βασικής ροής 40 λεπτά πριν, παρατηρήθηκε μειωμένος αριθμός ατόμων που χρειάστηκαν επιπλέον υδατανθρακες προ άσκησης για γλυκόζη αίματος $<5\text{mmol/L}$ (T-40: n=3, T-20: n=5, T-0: n=6), κατά την διάρκεια της άσκησης για γλυκόζη αίματος $<3,3\text{mmol/L}$ [T-40: n=6 (27%), T-20: n=12 (55%), T-0: n=11 (50%)] καθώς επίσης και καθυστέρηση στην εμφάνιση του πρώτου υπογλυκαιμικού επεισοδίου (T-40: $28\pm 14\text{min}$, T-20: $24\pm 10\text{min}$, T-0: $22\pm 11\text{min}$) [54]. Σε άλλη μελέτη εξέτασαν, την μείωση της βασικής ροής 60 λεπτά πριν την έναρξη τριαντάλεπτης άσκησης και για σύνολο 210 λεπτών με μείωση της βασικής ροής κατά 50%. Με την παρέμβαση αυτή, δεν κατέστη δυνατή η μείωση της κυκλοφορούσας ινσουλίνης στην διάρκεια της άσκησης. Επιπλέον, δεν αποφεύχθηκε η υπογλυκαιμία στους συμμετέχοντες οι οποίοι κατά την έναρξη της συνεδρίας είχαν φυσιολογικά προς χαμηλά επίπεδα γλυκόζης. Οι συγγραφείς για την αποφυγή ασκησιογενούς υπογλυκαιμίας, σε ασθενείς με ΣΔτ1 με προασκησιακά χαμηλά επίπεδα γλυκόζης, προτείνουν μεγαλύτερη μείωση της βασικής ροής η οποία θα συνοδεύεται από συμπλήρωμα υδατανθράκων [51]. Τέλος πρόσφατη μελέτη συνέκρινε α) την διακοπή της αντλίας στην διάρκεια μέτριας έντασης άσκησης β) την μείωση της βασικής ροής κατά 50% και γ) κατά 80% αντίστοιχα 90 λεπτά πριν την έναρξη της άσκησης και καθ' όλη την διάρκεια αυτής. Δείχνοντας πως μείωση της βασικής ροής 50-80% 90 λεπτά πριν από παρατεταμένη μέτριας έντασης άσκηση, μειώνει τον κίνδυνο υπεργλυκαιμίας προ-ασκησιακά και διατηρεί τα επίπεδα της γλυκόζης καθ' όλη την διάρκεια της άσκησης μειώνοντας τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας [55].

Όπως προαναφέραμε η υπογλυκαιμία είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες φόβου για αναστολή της αθλητικής δράσης. Ένας διαδεδομένος και εύκολος τρόπος αποφυγής της είναι η λήψη υδατανθράκων, παρόλα αυτά η μη σωστή διαχείριση αυτών μπορεί να οδηγήσει σε υπεργλυκαιμία και να αντισταθμίσει τα οφέλη της άσκησης λόγω των πλεοναζόντων θερμίδων. Σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά και εφήβους $>80\%$ των συμμετεχόντων παρουσίασαν, μείωση της γλυκόζης πλάσματος τουλάχιστον κατά 25%, στην διάρκεια ή μετά το τέλος της συνεδρίας άσκησης. Επιπροσθέτως εμφανίστηκε υπογλυκαιμία ή απαπήθηκε διόρθωση αυτής στο 86% των συμμετεχόντων με γλυκόζη αίματος προ έναρξης άσκησης $<120\text{mg/dl}$. Η μελέτη κατέληξε πως για τους συμμετέχοντες με τόσο χαμηλή γλυκόζη πλάσματος πριν την έναρξη άσκησης η διόρθωση με 15 γραμμάρια υδατανθράκων από το στόμα θεωρήθηκε ανεπαρκής για τον

περιορισμό των υπογλυκαιμικών επεισοδίων [42]. Μελέτη που διεξήχθη επίσης σε εφήβους χρησιμοποίησε συσκευή συνεχούς καταγραφής γλυκόζης όπου οι συμμετέχοντες λάμβαναν 8-20 γραμμάρια υδατανθράκων με βάση συγκεκριμένο αλγόριθμο. Για τιμές $<5\text{mmol/L}$ κατανάλωναν 16 γραμμάρια, για τιμές $5\text{-}6\text{mmol/L}$ εφόσον υπήρχε τάση μείωσης $>0,55\text{mmol/L}$ λάμβαναν 20 γραμμάρια ενώ αν υπήρχε τάση μείωσης $0,3\text{-}0,55\text{mmol/L}$, 16 γραμμάρια τέλος για τιμές $6,1\text{-}6,9$ έλαβαν 8 γραμμάρια υδατάνθρακα. Στην συγκεκριμένη μελέτη όταν η συγκέντρωση γλυκόζης ήταν $<5\text{mmol/L}$ η κατανάλωση 16 γραμμαρίων υδατανθράκων απέτυχε στην παρεμπόδιση της υπογλυκαιμίας στο 38% των συμμετεχόντων [58]. Για χαμηλής έως μέτριας έντασης άσκηση διάρκειας 30-60 λεπτών, προτείνεται η χορήγηση 10-15 γραμμαρίων υδατανθράκων με επιπλέον 15-30 γραμμάρια για κάθε 30 λεπτά άσκησης, προς αποφυγή της υπογλυκαιμίας. Πιο συγκεκριμένα εάν η γλυκόζη αίματος προ-ασκησιακά κυμαίνεται σε επίπεδα $<90\text{mg/dL}$ ($<5\text{mmol/L}$) προτείνεται η χορήγηση 10-20 γραμμαρίων υδατανθράκων, ενώ εάν κυμαίνεται από $90\text{-}124\text{mg/dL}$ ($5\text{-}6.9\text{mmol/L}$) προτείνεται η λήψη 10 γραμμαρίων υδατάνθρακα προς αποφυγή της υπογλυκαιμίας [32]. Ο Patel με τους συνεργάτες του, σύγκρινε συμμετέχοντες σε αντλία κλειστού κυκλώματος με και χωρίς την λήψη υδατανθράκων σε μέτριας έντασης άσκηση. Αν η γλυκόζη αίματος ήταν $<150\text{mg/dl}$ έλαβαν 30gr CHO ενώ σε τιμές $\geq 150\text{mg/dl}$ έλαβαν 15gr CHO. Στην παρούσα έρευνα επιλέχθηκε να δοθεί η μισή ποσότητα υδατανθράκων στην αρχή και οι υπόλοιποι στα μέσα την άσκησης. Καταλήγοντας στο συμπέρασμα, πως η λήψη ενός απλού σνακ σε συνδυασμό με αντλία κλειστού κυκλώματος μπορεί να παρεμποδίσει την πτώση της γλυκόζης πλάσματος κατά την άσκηση. Επίσης, η λήψη υδατανθράκων σε συνδυασμό με τη συνεχή έγχυση ινσουλίνης περιόρισε την αύξηση της γλυκόζης πλάσματος στο τέλος της άσκησης [50]. Σε έρευνα με 45λεπτη άσκηση στο 55% VO_2max δόθηκε ταμπλέτα γλυκόζης των 40 γραμμαρίων, όπου τα 20 γραμμάρια δόθηκαν στην έναρξη άσκησης και τα υπόλοιπα 20 γραμμάρια στα 30 λεπτά της άσκησης. Η παρέμβαση αυτή είχε ως αποτέλεσμα την αποτροπή της ασκησιογενούς υπογλυκαιμίας αλλά οδήγησε σε σημαντική ανάπτυξη μετασκησιακής υπεργλυκαιμίας $\geq 250\text{mg/dl}$ σε 5 από τους 15 συμμετέχοντες [52].

Τέλος μία ακόμη περίπτωση που οφείλουμε να εξετάσουμε είναι η χρήση δυο-ορμονικών συστημάτων έγχυσης γλυκαγόνης και ινσουλίνης σε μέτριας έντασης άσκηση. Σε μελέτη συνέκριναν ομάδα ελέγχου χωρίς παρέμβαση, την μείωση της βασικής ροής κατά 50%, την λήψη 40 γραμμαρίων ταμπλέτας γλυκόζης και την λήψη 150mg υποδόριας γλυκαγόνης πέντε λεπτά πριν την έναρξη άσκησης. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η χρήση γλυκαγόνης, μπορεί να είναι αποτελεσματική στην αναχαίτιση ασκησιογενούς υπογλυκαιμίας συγκρινόμενη με την μείωση της βασικής ροής της ινσουλίνης. Επιπλέον, η γλυκαγόνη σε σχέση με την λήψη υδατανθράκων φαίνεται να είναι το ίδιο αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας. Η λήψη γλυκαγόνης, συνδέθηκε με λιγότερα υπεργλυκαιμικά επεισόδια σε σχέση με την λήψη

γλυκόζης (1 έναντι 5) και η χορήγησή της οδηγεί στη λήψη λιγότερων αχρειαστων θερμίδων. Στην παρούσα μελέτη κανείς από τους συμμετέχοντες δεν εμφάνισε ναυτία στη διάρκεια της σωματικής άσκησης, αλλά δύο συμμετέχοντες είχαν ναυτία και μετεωρισμό μετά την κατανάλωση γεύματος στο τέλος της άσκησης [52]. Σε άλλη μελέτη δόθηκαν 200mg γλυκαγόνης υποδόρια πριν και μετά την άσκηση καθώς και σε ανάπαυση. Η μέγιστη γλυκαιμική απάντηση ήταν υψηλότερη όταν δόθηκε γλυκαγόνη μετά από 45 λεπτά άσκησης απ' ό,τι μετά από 45 λεπτά ανάπαυσης. Όπως αναμένονταν η γλυκόζη πλάσματος, μειώθηκε κατά την άσκηση όμως παρατηρήθηκε μικρότερη μείωση όταν η γλυκαγόνη δόθηκε προ άσκησης ($-0,9 \pm 2,8 \text{ mmol/l}$, $p=0.002$). Τα αποτελέσματα έδειξαν πως δεν υπήρξε σημαντική διαφορά ως προς την εμφάνιση υπογλυκαιμικών επεισοδίων, είτε η γλυκαγόνη δίνονταν πριν είτε μετά την άσκηση (6 vs 4, $p=0.41$). Η γλυκαγόνη συνεπώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αποφυγή της ασκησιογενούς υπογλυκαιμίας. Βέβαια στην παρούσα μελέτη σε σχέση με αυτή του Rickels υπήρξαν πολλές διαφορές ως προς τον σχεδιασμό της, συνεπώς απαιτούνται μελλοντικές έρευνες για τον προσδιορισμό των παραμέτρων και την επιβεβαίωση των ανωτέρω αποτελεσμάτων [53].

Κλείνοντας, γίνεται αντιληπτή η δυσκολία ορισμού μίας και μόνο λύσης σε ένα τόσο πολύ-παραγοντικό ζήτημα της άσκησης και του διαβήτη. Στην παρούσα μελέτη προσπάθησα να συγκεντρώσω τις έρευνες που αφορούν διαβητικούς που φέρουν αντλία ινσουλίνης και πραγματοποιούν μέτριας έντασης σωματική άσκηση. Με βάση τα παραπάνω καταλήγουμε πως, για εκείνους που επιλέγουν την διακοπή της αντλίας, θα πρέπει να εφαρμόζεται έως 90' πριν με ταυτόχρονη παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος και την λήψη υδατανθράκων όπου κριθεί αναγκαίο. Όσον αφορά το προηγηθέν γεύμα φαίνεται πως υπάρχει διαφοροποίηση. Εάν το γεύμα έχει δοθεί έως 90' προ άσκησης, η διόρθωση που θα επιτευχθεί αφορά την μείωση της εφάπαξ δόσης σε ποσοστό 30-50%. Σε μία τέτοια ενέργεια θα πρέπει να συνυπολογιστεί η διάρκεια αλλά και η ώρα πραγματοποίησης της άσκησης. Επιπλέον ίσως χρειαστεί μείωση της βασικής ροής μετά την άσκηση προς αποφυγή μετασκησιακής υπογλυκαιμίας. Εάν το γεύμα έχει προηγηθεί ≥ 3 ώρες, η μείωση της βασικής ροής της ινσουλίνης κατά 50-80% φαίνεται αποτελεσματικότερη. Ο χρόνος εφαρμογής της μείωσης δεν έχει καθοριστεί αν και διαφαίνεται πως μία ασφαλής επιλογή είναι 90' πριν την έναρξη της σωματικής άσκησης. Όσον αφορά την λήψη υδατανθράκων οι πρόσφατες οδηγίες του Riddell αποτελούν ένα καλό οδηγό. Βέβαια η εφαρμογή αυτών θα πρέπει να συνοδεύεται από τον υπολογισμό της διάρκειας, της έντασης της άσκησης και την συχνή μέτρηση της γλυκόζης αίματος ιδίως εάν τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος κατά την έναρξη της σωματικής άσκησης εμφανίζονται μειωμένα. Τέλος προσπάθησα να αναδείξω και τα δυο-ορμονικά συστήματα, τα οποία με βάση τις πρώτες έρευνες φαίνονται αποτελεσματικά ως προς την αποφυγή της υπογλυκαιμίας έχοντας ως βασικό πλεονέκτημα την αποφυγή λήψης επιπλέον θερμίδων. Επιπρόσθετες έρευνες απαιτούνται

ως προς τον ορισμό της κατάλληλης δοσολογίας κατά την χρήση τους καθώς και την χρονική εφαρμογή τους σε σχέση με την άσκηση.

Περίληψη στα Αγγλικά

The management of type 1 diabetes is a complex process. The guidelines for safe exercise strategies include pediatric and adult patients with type 1 diabetes. In this clinical population, one of the main safety concerns for exercise is the occurrence of unwanted hypoglycemic episodes. In order to avoid these episodes, many factors should be considered such as the time of the day, type, intensity and duration of the exercise, as well as the glycemic status of the exercising patient with type 1 diabetes and the type of intervention that ensures exercise safety. In the present study, only patients who use an insulin infusion pump and exercise at moderate - intensity were included. Different strategies have been identified, such as insulin pump suspension, reduction of basal rate, reduction of the bolus infusion, and ingesting carbohydrates, with the ultimate goal of avoiding hypoglycemic or hyperglycemic episodes. Nevertheless, technological evolution provides the chance of using biohormonal pumps, highlighting that the future goal is the automatic detection and the immediate correction of changes in the blood glucose levels without the need of any further action to be taken by the user. It is clear that knowing and adopting, both the patients with type 1 diabetes themselves and the exercise professionals, the above interventions, it is possible these patients to exercise safely.

Key words: diabetes type 1 mellitus, closed-loop insulin pump, insulin infusion system, aerobic exercise, glycemic control, hypoglycemia, hyperglycemia, artificial pancreas, dual hormone insulin pump, dual-hormone artificial pancreas system.

Βιβλιογραφία

1. Lucier J, Weinstock RS. Diabetes Mellitus Type 1 [Internet]. National Center for Biotechnology Information. U.S. National Library of Medicine; 2020 [cited 2021Apr22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507713/>
2. Wood J, Peters A, Zacharatos MZ, McCarren M, Wahowiak L, Berg EG. The type 1 diabetes self-care manual. Arlington, VA: American Diabetes Association; 2018.
3. Nelson D.L., Cox M.M. Lehninger Βασικές αρχές Βιοχημείας. Αθήνα. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης, 2007.
4. Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, Saeedi PC, Dahlquist G, Soltesz G, et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [Internet]. Diabetes research and clinical practice. U.S. National Library of Medicine; 2019 [cited 2021Apr23]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518658/>
5. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Fard HH, Ghojazadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Health Promotion Perspectives. Tabriz University of Medical Sciences; 2020 [cited 2021Apr23]. Available from: <https://hpp.tbzmed.ac.ir/Article/hpp-31920>
6. Williams R, Yang X, Lim L-L, Ke K, Gregg EW, Chan J, et al. [Internet]. IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019. international diabetes federation; 2019 [cited 2021Apr23]. Available from: <https://diabetesatlas.org/en/>
7. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association [Internet]. Diabetes Care. American Diabetes Association; 2015 [cited 2021Apr23]. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/38/10/1964>
8. DiMeglio LA, Molina CE, Oram RA. Type 1 diabetes - The Lancet [Internet]. Lancet. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6661119/>; 2018 [cited 2021Apr27]. Available from: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(18\)31320-5.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(18)31320-5.pdf)
9. Hanas R, Donaghue KC, Klingensmith G, Swift PGF, Colagiuri S, Brink SJB, et al. POCKETBOOK FOR MANAGEMENT OF DIABETES IN CHILDHOOD AND ... [Internet]. Iidf.org. ISPAD; 2013 [cited 2021Apr27]. Available from:

<https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=734&task=download>

10. Leslie DR, Lansang CM, Coppack S, Kennedy L. Diabetes. 1st ed. London: Manson Pub.; 2013.

11. Εικόνα επιπλοκές διαβήτη, doc-toc.gr. [cited 2021]. Available from: <https://doc-toc.gr/blog/87-diaivitis-enas-ypoulos-exthros-tis-pagkosmias-ygeias-epiplokes-kai-prolipsi-tous>

12. Δημητριάδης Γ, Μυγδάλης Η, Ιωαννίδης Ι, Παπάνας Ν, Μακρυλάκης Κ, Παππάς Σ, et al. Κατευθυντήριες Οδηγίες ΕΔΕ [Internet]. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία - Σακχαρώδης Διαβήτη. 2020 [cited 2021Apr29]. Available from: <https://www.ede.gr/κατευθυντήριες-οδηγίες-εδε/>

13. Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Advances in technology for management of type 1 diabetes [Internet]. Lancet (London, England). U.S. National Library of Medicine; 2019 [cited 2021Apr29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31533908/>

14. Martin CT, Criego AB, Carlson AL, Bergenstal RM. Advanced Technology in the Management of Diabetes: Which Comes First-Continuous Glucose Monitor or Insulin Pump? [Internet]. Current diabetes reports. U.S. National Library of Medicine; 2019 [cited 2021Apr29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31250124/>

15. Soupal J, Petruželková L, Grunberger G, Hasková A, Flekac M, Matoulek M, et al. Glycemic Outcomes in Adults With T1D Are Impacted More by ... [Internet]. Diabetes Care. 2020 [cited 2021Apr29]. Available from: <https://cutt.ly/ubdExXr>

16. Ahmadi SS, Westman K, Pivodic A, Olafsdottir AF, Dahlqvist S, Hirsch IB, et al. The Association Between HbA_{1c} and Time in Hypoglycemia During CGM and Self-Monitoring of Blood Glucose in People With Type 1 Diabetes and Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Clinical Trial (GOLD-4) [Internet]. Diabetes care. U.S. National Library of Medicine; 2020 [cited 2021Apr29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32641374/>

17. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2021 [Internet]. Diabetes care. U.S. National Library of Medicine; 2021 [cited 2021Apr29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298418/>

18. Sora ND, Shashpal F, Bond EA, Jenkins AJ. Insulin Pumps: Review of Technological Advancement in Diabetes Management [Internet]. The American journal of the medical sciences. U.S. National Library of Medicine; 2019 [cited 2021Apr29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31655714/>

19. Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane SU, McCoy RG, Prokop LJ, Murad MH. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Endocrine. U.S. National Library of Medicine; 2016 [cited 2021Apr29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477293/>
20. Qin Y, Yang L-H, Huang X-L, Chen X-H, Yao H. Efficacy and Safety of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion vs. Multiple Daily Injections on Type 1 Diabetes Children: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials [Internet]. Journal of clinical research in pediatric endocrinology. U.S. National Library of Medicine; 2018 [cited 2021Apr29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30015622/>
21. Rys PM, Ludwig-Slomczynska AH, Cyganek K, Malecki MT. Continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily injections in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies [Internet]. European journal of endocrinology. U.S. National Library of Medicine; 2018 [cited 2021Apr29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29545258/>
22. Scott ES, McGrath RT, Januszewski AS, Calandro D, Hardikar AA, O'Neal DN, et al. HbA1c variability in adults with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy compared to multiple daily injection (MDI) treatment [Internet]. BMJ open. BMJ Publishing Group; 2019 [cited 2021Apr29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31888933>
23. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, Rawshani A, Eeg-Olofsson K, Svensson AM, Zethelius B, Avdic T; Landin-Olsson M; Jendle J; Gudbjörnsdóttir S; ; I, Cederholm J, Eliasson B, Rawshani A, Eeg-Olofsson K, Svensson A-M, et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study [Internet]. BMJ (Clinical research ed.). U.S. National Library of Medicine; 2015 [cited 2021Apr29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26100640/>
24. Rosner B, Roman-Urrestarazu A. Health-related quality of life in paediatric patients with Type 1 diabetes mellitus using insulin infusion systems. A systematic review and meta-analysis [Internet]. PloS one. Public Library of Science; 2019 [cited 2021Apr29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31237873>
25. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes: NEJM [Internet]. New England Journal of Medicine. 2019 [cited 2021Apr30]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1907863>

26. Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, Ekhlaspour L, Forlenza GP, Cengiz E, et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes [Internet]. The New England journal of medicine. U.S. National Library of Medicine; 2020 [cited 2021Apr30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32846062/>

27. Fuchs J, Hovorka R. Closed-loop control in insulin pumps for type-1 diabetes mellitus: safety and efficacy [Internet]. Expert review of medical devices. U.S. National Library of Medicine; 2020 [cited 2021Apr30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32569476/>

28. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, Tauschmann M, Athanasiadou E, Karagiannis T, et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 systematic review and meta-analysis [Internet]. the bmj. 2018 [cited 2021May2]. Available from: <https://www.bmj.com/content/bmj/361/bmj.k1310.full.pdf>

29. Weisman A, Bai J-W, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials [Internet]. The Lancet Diabetes & Endocrinology. Elsevier; 2017 [cited 2021May2]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213858717301675>

30. Karageorgiou V, Papaioannou TG, Bellos I, Alexandraki K, Tentolouris N, Stefanadis C, et al. Effectiveness of artificial pancreas in the non-adult population: A systematic review and network meta-analysis [Internet]. Metabolism: clinical and experimental. U.S. National Library of Medicine; 2019 [cited 2021May2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30321535>

31. Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview [Internet]. Diabetes care. U.S. National Library of Medicine; 2014 [cited 2021May4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24356592/>

32. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement [Internet]. The lancet. Diabetes & endocrinology. U.S. National Library of Medicine; 2017 [cited 2021May4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126459/>

33. Trefts E, Williams AS, Wasserman DH. Exercise and the Regulation of Hepatic Metabolism [Internet]. Progress in molecular biology and translational science. U.S. National Library of Medicine; 2016 [cited 2021May4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26477916/>

34.Khalifah RAA, Suppère C, Haidar A, Rabasa-Lhoret R, Ladouceur M, Legault L. Association of aerobic fitness level with exercise-induced hypoglycaemia in Type 1 diabetes [Internet]. Wiley Online Library. John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cited 2021May5]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dme.13070>

35.Jewiss D, Ostman C, King N, Smart NA. Clinical Outcomes to Exercise Training in Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet].

[https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(17\)31108-7/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(17)31108-7/fulltext). 2017 [cited 2021May4]. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186%2Fs12933-017-0518-6.pdf>

36.Aljawarneh YM, Wardell DW, Wood GL, Rozmus CL. A Systematic Review of Physical Activity and Exercise on Physiological and Biochemical Outcomes in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes [Internet]. Sigma Theta Tau International. John Wiley & Sons, Ltd; 2019 [cited 2021May5]. Available

from: <https://sigmapubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jnu.12472>

37.Tikkanen-Dolenc H, Wadén J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Saraheimo M, et al. Physical Activity Reduces Risk of Premature Mortality in Patients With Type 1 Diabetes With and Without Kidney Disease [Internet]. Diabetes Care. American Diabetes Association; 2017 [cited 2021May4]. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/40/12/1727>

38.Sigal RJ, Armstrong MJ, Bacon SL, Boulé NG, Dasgupta K, Kenny GP, et al. Physical Activity and Diabetes [Internet]. Canadian journal of diabetes. U.S. National Library of Medicine; 2018 [cited 2021May4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650112/>

39.ΚΕΣΥ. Πρωτόκολλα θεραπευτικής άσκησης στο σακχαρώδη διαβήτη. [Internet]. <https://www.moh.gov.gr>. Available from: <https://www.moh.gov.gr/articles/kentriko-symboylio-ygeias-ndash-kesy/kateythynthries-odhgies/5887-h-therapeytikh-askhsh-ws-symplhrwmatikh-therapeia-kateythynthries-odhgies?fdl=14195>

40.Brennan M, Brown J, Ntoumanis N, Leslie G. Barriers and facilitators to physical activity participation in adults living with type 1 diabetes: a scoping review protocol [Internet]. JBI database of systematic reviews and implementation reports. U.S. National Library of Medicine; 2019 [cited 2021May4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31895214>

41.Roberts AJ, Yi-Frazier JX, Aitken KE, Mitrovich CA, Pascual MF, Taplin CE. Do youth with type 1 diabetes exercise safely? A focus on patient practices and glycemic outcomes [Internet]. Pediatric diabetes. U.S. National Library

of Medicine; 2016 [cited 2021May4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27380934>

42.Tansey MJ, Tsalikian E, Beck RW, Mauras N, Buckingham BA, Weinzimer SA, et al. The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes [Internet]. Diabetes care. U.S. National Library of Medicine; 2006 [cited 2021May4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16373890/>

43.Schiffirin A, Parikh S. Accommodating planned exercise in type I diabetic patients on intensive treatment [Internet]. Diabetes care. U.S. National Library of Medicine; 1985 [cited 2021Jul5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3899554/>

44.Edelmann E, Staudner V, Bachmann W, Walter H, Haas W, Mehnert H. Exercise-induced hypoglycaemia and subcutaneous insulin infusion [Internet]. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. U.S. National Library of Medicine; 1986 [cited 2021Jul5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2951207>

45.Sonnenberg GE, Kemmer FW, Berger M. Exercise in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion. Prevention of exercise induced hypoglycaemia [Internet]. Diabetologia. U.S. National Library of Medicine; 1990 [cited 2021Jul5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2076801>

46.Admon G, Weinstein Y, Falk B, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, et al. Exercise with and without an insulin pump among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus [Internet]. Pediatrics. U.S. National Library of Medicine; 2005 [cited 2021Jul5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140677/>

47.Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane W, Fox L, Fiallo-Scharer R, Beck R. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin [Internet]. Diabetes care. U.S. National Library of Medicine; 2006 [cited 2021Jul5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17003293/>

48.Jankovec Z;Krcma M;Gruberova J;Komorousova J;Tomesova J;Zourek M;Rusavy Z; Z, Krcma M, Gruberova J, Komorousova J, Tomesova J, Zourek M, et al. Influence of physical activity on metabolic state within a 3-h interruption of continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes [Internet]. Diabetes technology & therapeutics. U.S. National Library of Medicine; 2011 [cited 2021Jul5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21877927/>

49.Franc S, Daoudi A, Pochat A, Petit MH, Randazzo C, Petit C, et al. Insulin-based strategies to prevent hypoglycaemia during and after exercise in adult

patients with type 1 diabetes on pump therapy: the DIABRASPORT randomized study [Internet]. Diabetes, obesity & metabolism. U.S. National Library of Medicine; 2015 [cited 2021Jul5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26264812/>

50. Patel NS, Van Name MA, Cengiz E, Carria LR, Tichy EM, Weyman K, et al. Mitigating Reductions in Glucose During Exercise on Closed-Loop Insulin Delivery: The Ex-Snacks Study [Internet]. Diabetes technology & therapeutics. Mary Ann Liebert, Inc.; 2016 [cited 2021Jul5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27996320>

51. McAuley SA, Horsburgh JC, Ward GM, La Gerche A, Gooley JL, Jenkins A, et al. Insulin pump basal adjustment for exercise in type 1 diabetes: a randomised crossover study [Internet]. Diabetologia. U.S. National Library of Medicine; 2016 [cited 2021Jul5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27168135/>

52. Rickels MR, DuBose SN, Toschi E, Beck RW, Verdejo AS, Wolpert H, et al. Mini-Dose Glucagon as a Novel Approach to Prevent Exercise-Induced Hypoglycemia in Type 1 Diabetes [Internet]. Diabetes Care. American Diabetes Association; 2018 [cited 2021Jul5]. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/41/9/1909>

53. Steineck IIK; Ranjan A; Schmidt S; Clausen TR; Holst JJ; Nørgaard K; I, Ranjan A, Schmidt S, Clausen T, Holst J, Nørgaard K. Preserved glucose response to low-dose glucagon after exercise in insulin-pump-treated individuals with type 1 diabetes: a randomised crossover study [Internet]. Diabetologia. U.S. National Library of Medicine; 2018 [cited 2021Jul5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30643924/>

54. Roy-Fleming A, Taleb N, Messier V, Suppère C, Cameli C, Elbekri S, et al. Timing of insulin basal rate reduction to reduce hypoglycemia during late post-prandial exercise in adults with type 1 diabetes using insulin pump therapy: A randomized crossover trial [Internet]. Diabetes & metabolism. U.S. National Library of Medicine; 2018 [cited 2021Jul5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165156/>

55. Zaharieva DP, McGaugh S, Pooni R, Vienneau T, Ly T, Riddell MC. Improved Open-Loop Glucose Control With Basal Insulin Reduction 90 Minutes Before Aerobic Exercise in Patients With Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion [Internet]. Diabetes care. U.S. National Library of Medicine; 2019 [cited 2021Jul5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30796112/>

56. Aronson R, Li A, Brown RE, McGaugh S, Riddell MC. Flexible insulin therapy with a hybrid regimen of insulin degludec and continuous subcutaneous insulin infusion with pump suspension before exercise in physically active adults with type 1 diabetes (FIT Untethered): a single-

centre, open-label, proof-of-concept, randomised crossover trial [Internet]. The lancet. Diabetes & endocrinology. U.S. National Library of Medicine; 2020 [cited 2021Jul5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445738/>

57.Wong JC, Boyle C, DiMeglio LA, Mastrandrea LD, Abel K-L, Cengiz E, et al. Evaluation of Pump Discontinuation and Associated Factors in the T1D Exchange Clinic Registry [Internet]. Journal of diabetes science and technology. U.S. National Library of Medicine; 2017 [cited 2021Jul6]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27595711/>

58.Riddell MC, Milliken J. Preventing exercise-induced hypoglycemia in type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring and a new carbohydrate intake algorithm: an observational field study [Internet]. Diabetes technology & therapeutics. U.S. National Library of Medicine; 2011[cited2021Jul6].Availablefrom: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21599515/>