

Karolina Jabłońska, Liliana Majkowska

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Optimalizacja doboru doposiłkowej dawki insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 1

Optimizing a prandial insulin dosing in patients with type 1 diabetes

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Jabłońska K, Majkowska L. Optimizing a prandial insulin dosing in patients with type 1 diabetes. Clin Diabet 2015; 4, 6: 243–250.
DOI: 10.5603/DK.2015.0032.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Podstawą intensywnej funkcjonalnej insulinoterapii (FIT) jest opracowany w latach 80. XX wieku algorytm oparty na liczeniu wymienników węglowodanowych (WW). Dzięki tej metodzie pacjenci z cukrzycą typu 1 mają możliwość samodzielnego dopasowania dawki insuliny do ilości spożywanych węglowodanów. Udo- wodniono jednak, że także białka i tłuszcze mają wpływ na wielkość glikemii poposiłkowej oraz wyrzut insuliny. Dzieje się tak m.in. poprzez opóźnienie opróżniania żołądka oraz udział w glukoneogenezie. Aby umożliwić uwzględnianie białek i tłuszczów w posiłkach, stworzono koncepcję wymienników białkowo-tłuszczowych (WBT), które brane są pod uwagę przy obliczaniu dawki insuliny doposiłkowej. Niniejsza praca ma na celu przybliżenie różnych sposobów intensyfikacji insulinoterapii u chorych na cukrzycę typu 1, zarówno leczonych za pomocą osobistych pomp insulinowych, jak i wstrzykiwaczy.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, funkcjonalna intensywna insulinoterapia, wymiennik węglowodanowy, wymiennik białkowo-tłuszczowy

ABSTRACT

Intensive functional insulin therapy (FIT) relies on an algorithm for counting carbohydrate exchanges (CE) developed in the 1980s. With this method, patients with type 1 diabetes can tailor an insulin dose them-

selves depending on the amount of carbohydrates taken with food. However, it has been proven that proteins and fats affect the level of after-meal glycaemia and insulin secretion. This is caused by such factors as delayed gastric emptying and the involvement of proteins and fats in gluconeogenesis. To consider proteins and fats taken in meals, the concept of protein and fat exchanges (PFE) has been developed, which can be taken into account when calculating a prandial insulin dose. The aim of this paper is to explain various methods for intensive insulin therapy in patients with type 1 diabetes, treated either with continuous subcutaneous insulin infusion or with multiple dose injection.

Key words: diabetes mellitus type 1, intensive functional therapy, carbohydrate exchanger, protein and fat exchanger

Wstęp

Odkrycie w 1921 roku przez Bantinga, Besta i wsp. insuliny było niewątpliwym przełomem w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 [1]. Od tamtej pory podczas ponad 90-letniej historii insulinoterapii pojawiały się coraz to nowe preparaty insuliny, a schematy leczenia ulegały nieustannej modyfikacji. Stosunkowo krótki okres półtrwania pierwszych preparatów insuliny wymuszały ich wielokrotne podawanie w ciągu doby. Wraz z pojawieniem się insuliny protaminowo-cynkowej (lata 30. XX wieku) uzyskano możliwość redukcji liczby wstrzyknięć insuliny do 1–2 na dobę, podobnie jak w przypadku następnych preparatów (insuliny semilente, lente i ultralente). Produkowane w kolejnych latach insuliny monokompetentne, krótkodziałające insuliny ludzkie oraz najmłodsze analogi szybko działające pozwalały na stopniową intensyfikację leczenia.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Karolina Jabłońska

ul. Siedlecka 2, 72-010 Police

Tel./faks: +48 425 38 58

e-mail: karolinaannajablonska@gmail.com

Nadesłano: 12.11.2015

Przyjęto do druku: 21.01.2016

Warto zauważyć, że jeszcze w latach 80. panował dość powszechny pogląd, iż za rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy odpowiadają czynniki niezwiązane ze stopniem wyrównania metabolicznego [2]. Wyrazny przełom w podejściu do insulinoterapii nastąpił w roku 1993, wraz z opublikowaniem wyników badania *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), w którym podczas 6,5-letniej obserwacji u ponad 1400 pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazano, że stosowanie intensywnej insulinoterapii znacznie redukuje ryzyko rozwoju przewlekłych powikłań mikronaczyniowych i neuropatycznych [3]. Stwierdzono przy tym, że nie sama hiperglikemia, ale również wahania glikemii stanowią istotny czynnik patogenetyczny rozwoju powikłań o charakterze mikroangiopatii [4]. Amplituda wahań glikemii lepiej niż średnia glikemia dobową czy odsetek HbA_{1c} koreluje z ilością powstających wolnych rodników, które należą do głównych czynników odpowiedzialnych za powstawanie powikłań naczyniowych [5]. Wykazano także, że hiperglikemia poposiłkowa może być lepszym czynnikiem predykcyjnym progresji choroby oraz jej przewlekłych powikłań niż np. glikemia na czczo czy hemoglobina glikowana HbA_{1c} [6–8].

Metody doboru doposiłkowej dawki insuliny w cukrzycy typu 1

Funkcjonalna intensywna insulinoterapia

Aktualnie podstawową metodą leczenia pacjentów z cukrzycą typu 1 jest funkcjonalna intensywna insulinoterapia (FIT) [9]. Jest ona prowadzona za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć podskórnych insuliny lub osobistych pomp insulinowych (OPI). Pacjenci leczeni za pomocą wstrzykiwaczy wymagają podaży dwóch rodzajów insuliny: insuliny bazowej (izofanowej o przedłużonym działaniu lub analogu długodziałającego) oraz insuliny doposiłkowej (szybkodziałającego analogu lub krótkodziałającej insuliny ludzkiej). Dawka insuliny bazowej powinna stanowić ok. 30–40% całkowitego dobowego zapotrzebowania na insulinę i dobrana właściwie nie wymaga częstych modyfikacji [10, 11]. Natomiast dawki doposiłkowe uzależnione są od składu, wielkości oraz pory spożywanego posiłku, a także od planowanej aktywności fizycznej i aktualnego stężenia glukozy we krwi [12]. Powyższe obserwacje stały się podstawą do doskonalenia metod doboru doposiłkowej dawki insuliny i intensyfikacji badań nad wpływem poszczególnych składników pokarmowych na wartość glikemii poposiłkowej.

Ocena zawartości węglowodanów

Wymienniki węglowodanowe

W związku z faktem, że u osób z cukrzycą typu 1 nie ma sekrecji insuliny, ilość węglowodanów zawar-

tych w posiłku ma ogromny wpływ na glikemię poposiłkową. Stałe dawki insuliny podawane do posiłków wymagałyby stałej ilości spożywanych węglowodanów. W innym przypadku wzrastałoby ryzyko hipoglikemii lub znacznej hiperglikemii poposiłkowej. Aktywny tryb życia młodych ludzi z cukrzycą typu 1 i przyzwolenie na bardziej liberalną dietę wymagają podawania zmiennych dawek insuliny, dostosowanych zarówno do spożywanych węglowodanów, jak i aktywności chorych.

Początków intensywnej insulinoterapii można się doszukiwać już w połowie XX wieku, kiedy pediatra Karl Stolte edukował swoich pacjentów w zakresie monitorowania stężenia glukozy w moczu przed każdym głównym posiłkiem, a także regulowania dawki insuliny w zależności od osiągniętego wyniku oraz ilości węglowodanów, którą planowali spożyć [13]. Na początku lat 80. Jean-Phillippe Assal z Genewy oraz Michael Berger z Düsseldorfu stworzyli 5-dniowy system szkoleń dla pacjentów z cukrzycą typu 1 mający na celu zaangażowanie ich w proces terapeutyczny [13, 14]. W tym samym czasie skonstruowano program NIS (*near-normoglycaemic insulin substitution*), który stał się podstawą funkcjonalnej intensywnej insulinoterapii. Propagatorką stosowanego w tej metodzie leczenia algorytmu, opartego na wykorzystaniu wymienników węglowodanowych jako podstawowej jednostki służącej do obliczania dawki insuliny podawanej do posiłku, jest Kinga Howorka [14]. Opracowana przez nią metoda pozwoliła na elastyczne dopasowywanie dawek insuliny do spożywanego posiłku, wykonywanego wysiłku i indywidualnych potrzeb. W metodzie tej podstawę do wyznaczania posiłkowej dawki insuliny stanowi ilość węglowodanów (g) zawarta w planowanym posiłku oraz wskaźnik wrażliwości na insulinę, zmodyfikowane o dawkę korekcyjną wynikającą z wartości glikemii przedposiłkowej. Ilość spożywanych węglowodanów wyrażana jest w postaci wymienników węglowodanowych (WW), gdzie 1 WW odpowiada 10 g węglowodanów przyswajalnych [w Wielkiej Brytanii 1 CP (*carbohydrate portion*) — 10 g węglowodanów, w krajach niemieckojęzycznych 1 KE (*Kohlenhydrateinheit*) — 12 g węglowodanów, w Stanach Zjednoczonych 1 CS (*carbohydrate serving*) — 15 g węglowodanów] [15, 16]. Zgodnie z wskazówkami niektórych Towarzystw Diabetologicznych (np. w Wielkiej Brytanii) można również dostosować przelicznik insulinowy bezpośrednio do ilości węglowodanów wyrażonej w gramach [16]. Pacjent, po przeprowadzeniu wcześniejszej edukacji, samodzielnie wyznacza dawkę insuliny. Istnieją dowody, że prowadzona w ten sposób terapia jest bezpieczna, poprawia komfort życia oraz może mieć korzystny wpływ na wskaźniki antropometryczne, takie jak wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) czy obwód talii [17].

Mimo że FIT jest powszechnie stosowaną, akceptowaną i wydawałoby się optymalną metodą terapii, metaanalizy dotychczasowych badań wykazują jedynie niewielkie różnice w stopniu wyrównania cukrzycy między pacjentami szacującymi ilość węglowodanów a pacjentami podającymi stałe dawki insuliny doposiłkowej [17–19]. Różnice w wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) w grupie FIT w stosunku do grupy kontrolnej wynosiły od $-0,35$ do $-0,64\%$, wskazując tym samym potrzebę szukania nowych algorytmów obliczania doposiłkowych dawek insuliny.

Indeks i ładunek glikemiczny

Wiadomo, że w warunkach fizjologicznych na wyrzut insuliny wpływa nie tylko ilość spożytych węglowodanów, ale także ich jakość. W latach 80. wprowadzono termin indeksu glikemicznego (IG), który obrazuje różnice w glikemii poposiłkowej po spożyciu takiej samej ilości węglowodanów zawartej w różnych produktach wykazujących odmienne właściwości [20, 21]. Indeks glikemiczny definiuje się jako procentowy wzrost stężenia glukozy we krwi po spożyciu produktu zawierającego 50 g węglowodanów przyswajalnych w porównaniu z wzorcową glikemią po spożyciu 50 g glukozy (wartość 100%). Uznaje się, że produkty o niskim i średnim IG to takie, których IG jest mniejszy niż 60%. Tabele z IG produktów węglowodanowych są powszechnie dostępne i pozwalają pacjentowi na wybór produktu, po spożyciu którego wzrost glikemii, a co się z tym wiąże również zapotrzebowanie na insulinę, będą mniejsze. Wartością pokrewną jest ładunek glikemiczny (GL, *glycemic load*), stanowiący iloczyn IG i ilości spożywanych węglowodanów podzielony przez 100. Stosowanie diety składającej się z produktów o niskim IG oraz niskim GL przez osoby zdrowe wiąże się z mniejszym poposiłkowym wyrzutem insuliny, mniejszym ryzykiem rozwoju chorób takich jak cukrzyca typu 2, choroby układu sercowo-naczyniowego czy choroby nowotworowe (np. rak piersi, rak pęcherzyka żółciowego) oraz poprawą wyrównania metabolicznego w przypadkach wcześniej rozpoznanej cukrzycy typu 2 [22–24]. Spożycie produktów o niskim IG powoduje powolne oraz równomiernie rozłożone w czasie wchłanianie glukozy, a w konsekwencji redukcję ryzyka hiperglikemii poposiłkowej [25].

Indeks insulinowy

Glukoza nie jest jedynym czynnikiem wpływającym na wartość glikemii oraz stężenie insuliny we krwi. Zalicza się do nich również m.in. fruktozę, mannozę, wybrane aminokwasy czy krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe [26, 27]. W warunkach fizjologicznych zarówno posiłki bogatobiałkowe, jak i bogatotłuszczowe

powodują znamienny wzrost poposiłkowego stężenia insuliny, co powinno być uwzględniane podczas obliczania jej doposiłkowej dawki [28–30]. Na podstawie powyższych obserwacji grupa australijskich naukowców stworzyła koncepcję indeksu insulinowego (FI, *food insulin index*) [26]. Opracowali oni model matematyczny, na podstawie którego ustalono FI produktów spożywczych według poniższego równania:

$$\text{FI (\%)} = \frac{\text{pole pod krzywą 120-minutowego stężenia insuliny po spożyciu testowanego produktu (1000 kJ)}}{\text{pole pod krzywą 120-minutowego stężenia insuliny po spożyciu białego chleba (1000 kJ)}}$$

Powyższych oznaczeń dokonywano u młodych, zdrowych osób ze średnim BMI $22,7 \pm 0,4 \text{ kg/m}^2$. W pierwszej fazie wyznaczono FI dla 38 podstawowych produktów spożywczych dostępnych w sklepach, podzielonych na 6 grup: owoce, wyroby cukiernicze, przekąski i słodczyce, produkty bogatobiałkowe, produkty bogatowęglowodanowe oraz płatki śniadaniowe. Jako punkt odniesienia użyto białego chleba (FI 100%). Grupą produktów, która uzyskała najwyższy FI (śr. 89%), okazały się przekąski obejmujące baton czekoladowy, jogurt, lody, orzeszki ziemne, chipsy, popcorn, żelki, choć w tej grupie znalazł się zarówno produkt z najwyższym, jak i najniższym FI (żelki 160%, orzeszki ziemne 20%). Jednocześnie produkty o tej samej zawartości węglowodanów, wyrażonej w gramach, różniły się znacznie, jeżeli chodzi o wartość FI. W porównaniu ze wspomnianymi wcześniej żelkami owoce, zawierające tę samą ilość węglowodanów, charakteryzował FI na poziomie ok. 80%. Zauważono również, że niektóre z produktów bogatych w białko i tłuszcz, takie jak jaja, wołowina, ryby, soczewica czy sery, indukowały wyrzut insuliny porównywalny z brązowym ryżem czy pełnoziarnistym chlebem. Opisano także znaczące różnice w FI między powszechnie spożywanymi produktami węglowodanowymi, takimi jak ziemniaki i makaron (FI odpowiednio 121% oraz 40%). Jednocześnie wykazano dodatnią korelację pomiędzy wartościami FI oraz GL [26]. Kontynuacją powyższych badań było porównanie efektywności szacowania poposiłkowego wyrzutu insuliny za pomocą FI oraz GL po posiłkach mieszanych, zawierających zarówno węglowodany, białka, jak i tłuszcze. Po przetestowaniu 13 izoenergetycznych posiłków zawierających 2000 kJ wykazano, że FI najlepiej koreluje z rzeczywistym stężeniem insuliny we krwi osób badanych [31]. W badaniu NIDDA z wykorzystaniem systemu do ciągłego monitorowania glikemii porównano stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 1 w czasie 3 godzin od spożycia posiłku mieszanego, przy czym dawkę doposiłkową ustalano

za pomocą dwóch metod: na podstawie FII oraz tradycyjnie, biorąc pod uwagę jedynie ilość zawartych w posiłku węglowodanów. Wykazano, że metoda z użyciem FII pozwala na dłuższe utrzymanie wartości glikemii poposiłkowych w granicach normy oraz uzyskanie niższego szczytowego stężenia glukozy [32, 33]. Przy użyciu tej metody poposiłkowe stężenie glukozy szybciej powracało do wartości przedposiłkowych. Wyliczenie doposiłkowej dawki insuliny na podstawie wskaźnika FII jest jednak dość skomplikowane i w praktyce codziennej wydaje się trudne do realizacji.

Uwzględnienie białek i tłuszczów w posiłku Wpływ spożywanych białek i tłuszczów na wchłanianie glukozy

Wpływ zawartości białka i tłuszczu w spożywanym posiłku na wchłanianie glukozy i zachowanie glikemii poposiłkowej znany jest od dość dawna. Wiąże się on głównie z procesem spowolnionego opróżniania żołądka [34–36]. Przebieg powyższego procesu kontrolowany jest przez szereg hormonów i neuromediatorów wydzielanych pod wpływem spożywanych posiłków. Do czynników hormonalnych odpowiedzialnych za spowalnianie opróżniania żołądka należą m.in. cholecystokina (CCK), sekretyna, glukagon, glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) czy glukozależny peptyd insulinotropowy (GIP, *glucose-dependent insulinotropic peptide*), z których najsilniejszy wpływ hamujący wykazuje CCK [37–39]. Hormon ten wydzielany jest zarówno pod wpływem produktów trawienia białek (L-aminokwasy, polipeptydy), jak i tłuszczów (kwasy tłuszczowe), co sprawia, że im więcej tych składników pokarmowych w spożywanym posiłku, tym wolniejszy pasaż trawionego pożywienia z żołądka do dwunastnicy [37, 40]. U pacjentów z cukrzycą typu 1 obserwuje się zaburzenia regulacji poposiłkowego wydzielania glukagonu spowodowane bezwzględny niedoborem insuliny endogennej. Po posiłku bogatym w białko dochodzi do wyrzutu tego hormonu, co prowadzi do zwiększonego uwalniania glukozy z wątroby do krwioobiegu oraz redukcji zużycia glukozy w procesach metabolicznych, a to w konsekwencji przyczynia się do nasilenia hiperglikemii poposiłkowej [41].

W jednym z badań przeprowadzonych u chorych na cukrzycę typu 1 porównano stężenia glukozy oraz zapotrzebowanie na insulinę w czasie 5 godzin po spożyciu trzech różnych posiłków: standardowego, bogatobiałkowego oraz bogatotłuszczowego [42]. Znamienne większy wzrost stężenia glukozy obserwowano po posiłku bogatym w białko w ostatnich 150 minutach badania. Po posiłku bogatotłuszczowym przez pierwsze 90 minut obserwowano niższe wartości glikemii w porównaniu z posiłkiem standardowym

i bogatobiałkowym, natomiast w kolejnych przedziałach czasowych glikemie były zbliżone do wyników uzyskanych po spożyciu posiłku standardowego. Wiązało się to prawdopodobnie ze wspomnianym powyżej opóźnionym opróżnianiem żołądka i w konsekwencji wolniejszym tempem wchłaniania glukozy do krwioobiegu [43]. Wolpert i wsp. w dłuższej trwającej obserwacji porównali glikemie u pacjentów z cukrzycą typu 1 po dwóch posiłkach spożytych w porze kolacji: nisko- i bogatotłuszczowym, zawierających taką samą ilość węglowodanów [44]. Zaobserwowali, że posiłek bogatotłuszczowy wymagał większej dawki insuliny, glikemie poposiłkowe utrzymywały się na wyższym poziomie i wymagały podaży dodatkowych dawek insuliny nawet do 10 godzin po spożyciu posiłku testowego.

Wymienniki białkowo-tłuszczowe

Metodę pozwalającą na uwzględnienie ilości białek i tłuszczów przy dobieraniu doposiłkowej dawki insuliny opracowano dla chorych leczonych za pomocą pomp insulinowych w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie [45]. Jest ona oparta na liczeniu wymienników białkowo-tłuszczowych (WBT), gdzie 1 WBT odpowiada 100 kcal pochodzącym z białek i tłuszczów. Przyjęto, że ilość insuliny przypadająca na 1 WBT równa jest ilości insuliny podawanej na 1 WW, jednak powyższą dawkę rozkłada się w czasie wprost proporcjonalnie do ilości spożytych WBT [45, 46]. Wykazano, że zastosowanie tej metody u pacjentów pediatrycznych wiąże się z poprawą kontroli glikemii po posiłku bogatym w białko i tłuszcz (pizza) [47]. Badania u dorosłych pacjentów wskazują na mniejsze zapotrzebowanie na insulinę w przeliczeniu na 1 WBT (30–50% dawki przypadającej na 1 WW) [48].

Dobór dawki doposiłkowej insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych za pomocą osobistych pomp insulinowych

Właściwe prowadzenie terapii insulinowej w sposób uwzględniający zarówno ilość węglowodanów, jak i białek oraz tłuszczów możliwe jest u osób leczonych za pomocą OPI. Terapia pompowa daje możliwość podaży trzech rodzajów bolusa doposiłkowego: bolusa prostego, preferowanego przed posiłkami bogatowęglowodanowymi, bolusa przedłużonego (*square*), podawanego przez kilka godzin i stosowanego głównie do posiłków białkowo-tłuszczowych oraz bolusa złożonego (*dual-wave*), przeznaczanego do posiłków mieszanych, w przypadku których część insuliny podawana jest od razu, reszta natomiast w czasie zaprogramowanym przez chorego i dostosowana do ilości spożytych białek i tłuszczów [49]. Wyliczoną ilość WBT podaje się w formie bolusa przedłużonego

w czasie obliczonym zgodnie z regułą: liczba WBT + 2 h. Czas ten jednak nie powinien być dłuższy niż 7 godzin, gdyż może to prowadzić do odległych poposiłkowych hipoglikemii [48]. U pacjentów, którzy z różnych przyczyn nie chcą godzić się na dodatkowe utrudnienia związane z obliczaniem WBT, można zalecić podawanie do posiłków mieszanych dawki insuliny zwiększonej o 30% w stosunku do dawki wyliczonej na podstawie ilości węglowodanów i tę część podać jako bolus przedłużony [49]. W wielu pracach wykazano korzystny wpływ bolusa złożonego na glikemie poposiłkowe niezależnie od czasu prowadzenia obserwacji (od 3 do nawet 14 godzin po posiłku) [50–52]. Istnieją jednak doniesienia, w których nie obserwowano różnic w glikemiach poposiłkowych po posiłku bogatym w tłuszcz, niezależnie od rodzaju podanego bolusa: prostego, złożonego czy przedłużonego [53]. Wpływ białka na wartość glikemii poposiłkowej pozostaje przedmiotem ciągłej dyskusji. W badaniu Gawreckiego i wsp., które przeprowadzono w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych za pomocą OPI, wykazano, że posiłek składający się tylko z białka i tłuszczu także wymaga podaży insuliny [48]. Zaobserwowano, że po spożyciu 7 WBT u pacjentów, którzy podali insulinę w dawce 0,5 j./1 WBT w postaci bolusa przedłużonego rozłożonego na 8 godzin, glikemie po posiłku były istotnie niższe w porównaniu z glikemią pacjentów, którzy nie podawali insuliny. Wpływ białka na wartość glikemii poposiłkowej i doposiłkowe zapotrzebowanie na insulinę podaje w wątpliwość praca autorstwa Klupy i wsp. [54]. W cytowanym badaniu 10 pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych za pomocą OPI spożywało posiłek składający się z samych białek (0,3 g preparatu Protifar/kilogram masy ciała), a glikemie rejestrowano w czasie 6 godzin po posiłku za pomocą systemu ciągłego monitorowania glikemii (CGM, *continuous glucose monitoring*) i porównano je z glikemiami podczas 6-godzinnego okresu powstrzymania się od jedzenia. Nie zaobserwowano istotnych różnic między wartościami glikemii w czasie pierwszych 5 godzin. Wyższe glikemie odnotowano jedynie w 6. godzinie po posiłku białkowym. Wyniki badania mogą wskazywać na możliwość spożywania przez pacjentów z cukrzycą typu 1 posiłków białkowych bez konieczności podawania insuliny doposiłkowej.

W badaniu Smart i wsp. analizowano zachowanie glikemii po posiłkach o różnej zawartości białka i tłuszczu w połączeniu z taką samą ilością węglowodanów [55]. Pacjenci z cukrzycą typu 1 w wieku dziecięcym i nastoletnim spożywali w ciągu 4 kolejnych dni posiłki zawierające 30 g węglowodanów oraz 1 z 4 połączeń: 4 g tłuszczu i 5,3 g białka (posiłek niskotłuszczowy/niskobiałkowy), 3,9 g tłuszczu i 40 g białka (posiłek niskotłuszczowy/wysokobiałkowy), 35 g tłuszczu i 5,3 g

białka (posiłek wysokotłuszczowy/niskobiałkowy) oraz 35,2 g tłuszczu i 40 g białka (posiłek wysokotłuszczowy/wysokobiałkowy). Czas obserwacji wyniósł 5 godzin, a wartości glikemii rejestrowano za pomocą CGM. Do każdego posiłku podawano insulinę wyliczoną na podstawie przelicznika insulina/WWW. Wykazano, że glikemie po posiłku o dużej zawartości białka bądź dużej zawartości tłuszczu były znamienne większe niż glikemie po posiłku o niskiej zawartości białka i tłuszczu. Posiłek bogaty zarówno w białko, jak i w tłuszcz powodował istotnie wyższy wzrost glikemii w porównaniu z wszystkimi pozostałymi posiłkami. W niektórych punktach czasowych analizowanych w trakcie badania wzrost glikemii był sumą wzrostu glikemii po posiłku tylko bogatobiałkowym lub tylko bogatotłuszczowym. W przedstawionym badaniu istotne statystycznie różnice w wartościach glikemii występowały po upływie 120 minut. Smart i wsp. wysunęli wniosek o ochronnym działaniu białek w odniesieniu do epizodów hipoglikemii poposiłkowych, które najrzadziej obserwowano po posiłkach o dużej zawartości białka (zarówno o niskiej, jak i wysokiej zawartości tłuszczu). Autorzy cytowanej pracy najczęstsze epizody hipoglikemii obserwowali po posiłku węglowodanowym o niewielkiej zawartości białka i tłuszczu.

W badaniu Pańkowskiej i wsp., w którym oceniano wyrównanie metaboliczne u 499 pacjentów pediatrycznych leczonych za pomocą OPI, na podstawie analizy danych z 2-tygodniowych raportów pochodzących ze sczytania pomp insulinowych wykazano, iż pacjenci stosujący bolusy przedłużone i złożone w liczbie 2 lub więcej/dobę osiągają niższy odsetek HbA_{1c} w porównaniu z osobami, które stosują te rodzaje bolusów rzadziej niż raz dziennie [56]. Nie analizowano jednak składu poszczególnych posiłków, do których podawane były powyższe rodzaje bolusów, koncentrując się na ocenie stopnia wykorzystania możliwości technicznych, jakie daje ta metoda leczenia. Podobną analizę, dotyczącą osób dorosłych, przeprowadzili u 56 pacjentów Klupa i wsp. [57]. Również w tej grupie pacjentów częstsze stosowanie bolusów złożonych (> 20%/dobę vs. < 20%/dobę) wiązało się z niższym odsetkiem HbA_{1c}. Wykazano również, że tego typu bolusy częściej stosują mężczyźni oraz pacjenci z krótszym czasem trwania cukrzycy. W kolejnym badaniu, przeprowadzonym przez wspomniany wcześniej ośrodek pediatryczny, porównywano glikemie u 26 pacjentów w czasie 6 godzin po spożyciu posiłku bogatego w białko i tłuszcz (pizza) w zależności od zastosowanego bolusa doposiłkowego (bolus złożony vs. bolus prosty) [47]. Wykazano, że podanie bolusa złożonego podawanego przez 6 godzin wiąże się z lepszą kontrolą glikemii poposiłkowej. Podobne wyniki, wskazujące na przewagę podawania bolusa złożonego do posiłku typu pizza, uzyskali inni

autorzy [50, 51, 58]. Odmienne rezultaty przedstawili De Palma i wsp., którzy w grupie 38 dzieci oceniali glikemie w czasie 6 godzin od spożycia pizzy margherita, przy czym w kolejnych dniach podawano insulinę do posiłku według jednego z następujących schematów: bolus złożony 30/70% podany 15 minut przed posiłkiem i zaprogramowany na 6 godzin, identyczny bolus, ale podany bezpośrednio przed posiłkiem, bolus prosty podany 15 minut przed posiłkiem oraz bolus prosty podany bezpośrednio przed posiłkiem [59]. Najlepszą kontrolę glikemii uzyskano po podaniu bolusa prostego podanego 15 minut przed posiłkiem. Autorzy tłumaczyli taki wynik stosunkowo niską zawartością tłuszczu (23%) w zastosowanym posiłku.

Biorąc pod uwagę stopień skomplikowania funkcjonalnej intensywnej insulinoterapii w codziennej praktyce kładzie się nacisk na indywidualizację terapii w zależności od preferencji oraz możliwości intelektualnych pacjenta. Taki sposób postępowania zapobiega obniżeniu komfortu i jakości życia oraz minimalizuje ryzyko zaniedbań pod postacią omijania bolusów czy braku samokontroli, co może prowadzić do gorszego wyrównania metabolicznego cukrzycy [60–62]. Zgodnie ze stanowiskiem Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) należy prowadzić edukację w zakresie obliczania ilości węglowodanów w spożywanych posiłkach [63]. Jednocześnie, zgodnie z powyższymi zaleceniami, edukację w zakresie obliczania kalorii pochodzących z białek i tłuszczów należy rozpocząć tylko u tych pacjentów, którzy w sposób biegły szacują ilość węglowodanów podczas obliczania posiłkowej dawki insuliny [63–65]. W wytycznych Kanadyjskiego Towarzystwa Diabetologicznego (CDA, *Canadian Diabetes Association*) zaleca się przy wyznaczaniu posiłkowej dawki insuliny uwzględnienie ilości spożywanych węglowodanów oraz ich indeksu glikemicznego; brak odniesienia do ilości spożywanych białek i tłuszczów [66]. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) umiejętność samodzielnego modyfikowania dawki w zależności od kaloryczności posiłku jest podstawowym elementem terapii u pacjentów z cukrzycą typu 1 i powinna obejmować zarówno metodę obliczania wymienników węglowodanowych, jak i wymienników białkowo-tłuszczowych [9]. Brakuje jednak dokładnych wytycznych dotyczących sposobu oceny zapotrzebowania na insulinę w zależności od ilości spożywanych białek i tłuszczów.

Dobór dawki doposiłkowej insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych za pomocą wstrzykiwaczy

Większość pacjentów leczonych metodą FIT stosuje analogi insuliny, których szczyt działania przypada na

30–120 min, a całkowity czas działania nie przekracza 4 godzin [27]. Pacjentom leczonym tymi insulinami zaleca się zazwyczaj podawanie bolusa tuż przed posiłkiem [67–69]. Można jednak modyfikować czas podania insuliny w zależności od składu jakościowego planowanego posiłku, tak aby dopasować szczyt działania insuliny do szczytu wchłaniania glukozy z przewodu pokarmowego. Posiłki bogate w produkty o wysokim IG wymagają podania insuliny z pewnym wyprzedzeniem w stosunku do planowanego posiłku, a przelicznik insulina/WW powinien być większy niż w przypadku produktów o niskim IG [70]. Do posiłków składających się w większości z węglowodanów o niskim IG insulinę podaje się zazwyczaj bezpośrednio przed posiłkiem, natomiast do posiłków bogatych w białko i tłuszcze można podać insulinę w trakcie posiłku, co ma związek z oczekiwanym opóźnieniem szczytu glikemii poposiłkowej [49]. Tak dopasowany czas podania insuliny doposiłkowej, choć komplikuje przebieg terapii, może zmniejszyć ryzyko hiperglikemii poposiłkowej. Jednocześnie po posiłku bogatym w białko i tłuszcz z powodu pojawiającej się hiperglikemii pacjenci niejednokrotnie zmuszeni są podać dodatkową dawkę insuliny analogowej kilka godzin po posiłku. Rozwiązaniem mogłoby się okazać uwzględnianie zarówno węglowodanów, jak i białek oraz tłuszczów podczas obliczania doposiłkowej dawki insuliny i podawanie jej w jednym wstrzyknięciu odpowiadającym bolusowi prostemu stosowanemu w terapii OPI [71]. Ze względu na brak możliwości rozłożenia w czasie dodatkowej porcji insuliny, a co się z tym wiąże — prawdopodobnie większe ryzyko hipoglikemii, przelicznik insulina/WBT powinien być jednak mniejszy niż sugerowane 50% wartości przelicznika insulina/WW u pacjentów dorosłych leczonych OPI.

Wskazówki dietetyczne

Omawiając sposoby doboru doposiłkowej dawki insuliny należy również wspomnieć o wskazówkach dietetycznych, które wobec szerzącej się epidemii otyłości, także w młodszej grupie pacjentów, zaczynają mieć coraz większe znaczenie w prowadzeniu terapii [49]. Zgodnie z zaleceniami PTD zawartość węglowodanów w codziennej diecie powinna zawierać się w granicach 40–50%, z wyraźną przewagą produktów o niskim IG oraz ograniczeniem węglowodanów prostych. Tłuszcze powinny stanowić 30–35% całkowitej wartości energetycznej w diecie, natomiast białka 15–20%. Ponadto ilość oraz jakość białek i tłuszczów powinna być dostosowana do stwierdzanych przewlekłych powikłań cukrzycy oraz chorób współistniejących [9].

Podsumowanie

Wartości glikemii poposiłkowych mają kluczowe znaczenie w codziennej terapii oraz w osiągnięciu dłu-

gofalowych celów terapeutycznych [6, 72–74]. Jako parametr oceniany przez każdego pacjenta wielokrotnie w ciągu dnia wydaje się być łatwo dostępnym czynnikiem umożliwiającym modyfikację leczenia. Nie należy jednak zapominać, że na stopień wyrównania cukrzycy składa się również wiele innych czynników, takich jak status socjoekonomiczny, wiek, jakość samokontroli czy nawet stan cywilny [75]. Wciąż jednak, pomimo nacisku kładzionego na intensyfikację terapii prowadzonej u pacjentów z cukrzycą typu 1, średnia przeżycia w tej grupie jest istotnie niższa w porównaniu z populacją ogólną [76–78]. Powyższy fakt powinien być ciągłą motywacją do poszukiwania coraz bardziej precyzyjnych, a jednocześnie akceptowanych przez pacjentów metod doskonalenia insulinoterapii.

PIŚMIENNICTWO

- Banting F.G., Best C.H., Collip J.B. i wsp. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. *Can. Med. Assoc. J.* 1922; 12: 141–146.
- Rosenstock J., Raskin P. Diabetes and its complications: blood glucose control vs. genetic susceptibility. *Diabetes Metab. Rev.* 1988; 4: 417–435.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
- The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of Intensive Therapy on the Microvascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2002; 287: 2563–2569.
- Monnier L., Mas E., Ginet C. i wsp. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295: 1681–1687.
- Temelkova-Kurktschiev T.S., Koehler C., Henkel E. i wsp. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 2000; 23: 1830–1834.
- The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44: 968–983.
- Heptulla R.A., Allen H.F., Gross T.M., Reiter E.O. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes: before and after insulin pump therapy. *Pediatric Diabetes* 2004; 5: 10–15.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Kliniczna* 2015; 4 (Supl. A).
- Czupryniak L. (red.). *Diabetologia. Kompendium. Wydanie I.* Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2014; 99–123.
- Strojek K. (red.). *Diabetologia. Praktyczny poradnik. Wydanie III uzupełnione i uaktualnione.* Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2014; 89–108.
- Moczulski D. (red.). *Wielka Interna. Diabetologia.* Medical Tribune Polska, Warszawa 2010; 84–95.
- Mühlhauser I., Jörgens V., Berger M. i wsp. Bivalent evaluation of a teaching and treatment programme for type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: improvement of metabolic control and other measures of diabetes care for up to 22 months. *Diabetologia* 1983; 25: 470–476.
- Howorka K. *Funkcjonalna insulinoterapia.* α -medical Press, Bielsko-Biała 1996.
- Kulkarni K.D. Carbohydrate counting: a practical meal-planning option for people with diabetes. *Clinical Diabetes* 2005; 23; 3: 120–122.
- Edward J., Harrison Z., Jackson P. i wsp. Carbs Count. An introduction to carbohydrate counting and insulin dose adjustment [Internet]. London: Diabetes UK; 2011. Available from: <https://shop.diabetes.org.uk/usr/downloads/A%20Carbs-Count-2012-reducedsize.pdf>
- Laurenzi A., Bolla A.M., Panigoni G. i wsp. Effects of carbohydrate counting on glucose control and quality of life over 24 weeks in adult patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 2011; 34: 823–827.
- Son O., Belgin E., Son N.E. i wsp. Investigation on carbohydrate counting method in type 1 diabetic patients. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 176564. doi: 10.1155/2014/176564. Epub 2014 Aug 17.
- Bell K.J., Barclay A.W., Petocz P. i wsp. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 133–140.
- Wolever T.M.S., Jenkins D.J.A. The use of the glycemic index in predicting the blood glucose response to mixed meals. *Am. J. Clin. Nutr.* 1986; 43: 167–172.
- Wolever T.M.S., Jenkins D.J.A., Jenkins A.L., Josse R.G. The glycemic index: methodology and clinical implications. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 54: 846–854.
- Salmeron J., Manson J.E., Stampfer M.J. i wsp. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997; 277: 472–477.
- Barclay A.W., Petocz P., McMillan-Price J. i wsp. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk - a metaanalysis of observational studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87: 627–637.
- Brand J.C., Colagiuri S., Crossman S. i wsp. Low-glycemic index foods improve long-term glycemic control in NIDDM. *Diabetes Care* 1991; 14: 95–101.
- Liu A., Most M., Brashear M. i wsp. Reducing the glycemic index or carbohydrate content of mixed meals reduces postprandial glycaemia and insulinemia over the entire day but does not affect satiety. *Diabetes Care* 2012; 35: 1633–1637.
- Holt S.H.A., Brand-Miller J.C., Petocz P. An insulin index of foods: the insulin demand generated by 1000-kj portions of common foods. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 66: 1264–1276.
- Tatoń J., Czech A. *Insulinoterapia cukrzycy oparta na patofizjologii — EBM.* Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010; 153–171.
- Simpson R.W., McDonald J., Wahlqvist M.L. i wsp. Macronutrients have different metabolic effects in nondiabetics and diabetics. *Am. J. Clin. Nutr.* 1985; 42: 449–453.
- Krezowski P., Nuttall F.Q., Gannon M.C., Bartosh N.H. The effect of protein ingestion on the metabolic response to oral glucose in normal individuals. *Am. J. Clin. Nutr.* 1986; 44: 847–856.
- Gannon M.C., Nuttall F.Q., Westphal S.A., Sequist E.R. The effect of fat and carbohydrate on plasma glucose, insulin, C-peptide, and triglycerides in normal male subjects. *J. Am. Coll. Nutr.* 1993; 12: 36–41.
- Bao J., De Jong V., Atkinson F. i wsp. Food insulin index: physiologic basis for predicting insulin demand evoked by composite meals. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 90: 986–992.
- Bao J., Gilbertson H.R., Gray R. i wsp. Improving the estimation of mealtime insulin dose in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 2146–2151.
- Bell K.J., Gray R., Munns D. i wsp. Estimating insulin demand for protein-containing foods using the food insulin index. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014; 1–5.
- Feinle C., O'Donovan D., Doran S. et al. Effects of fat digestion on appetite, APD motility, and gut hormones in response to duodenal fat infusion in humans. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003; 284: G798–807.
- Moghaddam E., Vogt J.A., Wolever T.M.S. The effects of fat and protein on glycemic response in nondiabetic humans vary with waist circumference, fasting plasma insulin, and dietary fiber intake. *J. Nutr.* 2006; 136: 2506–2511.
- Phillips L.K., Deane A.M., Jones K.L. i wsp. Gastric emptying and glycaemia in health and diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015; 11: 112–128.
- Lan-Pidhainy X., Wolever T.M.S. The hypoglycemic effect of fat and protein is not attenuated by insulin resistance. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91: 98–105.

38. Lodefalk M., Carlsson-Skwirut C., Holst J.J. i wsp. Effects of fat supplementation on postprandial GIP, GLP-1, ghrelin and IGF1P-1 levels: a pilot study on adolescents with type 1 diabetes. *Horm. Res. Paediatr.* 2010; 73: 355–362.
39. Hansen K.B., Vilsboll T., Bagger J.I. i wsp. Increased postprandial GIP and glucagon responses, but unaltered GLP-1 response after intervention with steroid hormone, relative physical inactivity, and high-calorie diet in healthy subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: 447–453.
40. Traczyk W., Trzebski A. (red.). *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*. Wydanie trzecie. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001; 721–800.
41. Sherr J., Tsalikian E., Fox L. i wsp. Evolution of abnormal plasma glucagon responses to mixed-meal feedings in youth with type 1 diabetes during the first 2 years after diagnosis. *Diabetes Care* 2014; 37: 1741–1744.
42. Peters A., Davidson M.B. Protein and fat effects on glucose response and insulin requirements in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993; 58: 555–560.
43. Lodefalk M., Aman J., Bang P. Effects of fat supplementation on glycaemic response and gastric emptying in adolescents with type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2008; 25: 1030–1035.
44. Wolpert H.A., Atakov-Castillo A., Smith S., Steil G.M. Dietary fat acutely increase glucose concentrations and insulin requirements in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 810–816.
45. Pańkowska E. Ciągły podskórny wlew insuliny w terapii dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. *Diabetol. Pol.* 2002; 9: 92–102.
46. Szypowska A., Pańkowska E., Lipka M. Guidelines concerning insulin dosage in children and adolescents with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2006; 12: 45–50.
47. Pańkowska E., Błazik M., Groele L. Does the fat-protein meal increase postprandial glucose level in type 1 diabetes patients on insulin pump: the conclusion of a randomized study. *Diabetes Technol. Ther.* 2012; 14: 16–22.
48. Gawrecki A., Duda-Sobczak A., Zolińska-Ziółkiewicz D., Wierusz-Wysocka B. Ocena wzrostu glikemii po posiłku białkowo-tłuszczowym u chorych na cukrzycę typu 1 leczonych za pomocą osobistej pompy insulinowej. *Diabetol. Prakt.* 2010; 1: 9–16.
49. Sieradzki J., Wierusz-Wysocka B. Cukrzyca typu 1 u dorosłych. *Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań* 2012; 99–138.
50. Chase H.P., Saib S.Z., MacKenzie T. i wsp. Postprandial glucose excursions following four methods of bolus insulin administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2002; 19: 317–321.
51. Lee S.W., Cao M., Sajid S. i wsp. The dual-wave bolus feature in continuous subcutaneous insulin infusion pumps controls prolonged postprandial hyperglycemia better than standard bolus in type 1 diabetes. *Diabetes Nutr. Metab.* 2004; 17: 211–216.
52. García-López J.M., González-Rodríguez M., Pazos-Couselo M. i wsp. Should the amounts of fat and protein be taken into consideration to calculate the lunch prandial insulin bolus? Results from a randomized crossover trial. *Diabetes Technol. Ther.* 2013; 15: 166–171.
53. Lindholm-Olinder A., Runefors J., Smide B., Kernell A. Postprandial glucose levels following three methods of insulin bolusing: a study in adolescent girls and in comparison with girls without diabetes. *Pract. Diabetes Int.* 2009; 26: 2110–2115.
54. Klupa T., Benbenek-Klupa T., Matejko T. i wsp. The impact of a pure protein load on the glucose levels in type 1 diabetes patients treated with insulin pumps. *Int. J. Endocrinol.* 2015; 2015: 216918. doi: 10.1155/2015/216918.
55. Smart C.E.M., Evans M., O'Connell S. i wsp. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care* 2013; 36: 3897–3902.
56. Pańkowska E., Szypowska A., Lipka M. i wsp. Application of novel dual wave meal bolus and its impact on glycated hemoglobin A1c level in children with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes* 2009; 10: 293–303.
57. Klupa T., Skupień J., Cyganek K. i wsp. The dual-wave bolus feature in type 1 diabetes adult users of insulin pumps. *Acta Diabetol.* 2011; 48: 11–14.
58. Jones S.M., Quarry J.L., Caldwell-McMillan M. i wsp. Optimal insulin pump dosing and postprandial glycaemia following a pizza meal using the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol. Ther.* 2005; 7: 233–240.
59. De Palma A., Giani E., Iafusco D. i wsp. Lowering postprandial glycaemia in children with type 1 diabetes after Italian pizza 'margherita' (TyBoDi2 Study). *Diabetes Technol. Ther.* 2011; 13: 483–487.
60. Burdick J.L., Chase H.P., Slover R.H. i wsp. Missed insulin meal boluses and elevated hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics* 2004; 113: e221–e224.
61. Olinder A.L., Kernell A., Smide B. Missed bolus doses: devastating for metabolic control in CSII-treated adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes* 2009; 10: 142–148.
62. O'Connell M.A., Donath S., Cameron F.J. Poor adherence to integral daily tasks limits the efficacy of CSII in youth. *Pediatr. Diabetes* 2011; 12: 556–559.
63. American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. Sec. 7. In *Standards of Medical Care in Diabetes — 2015*. *Diabetes Care* 2015; 38 (Supl. 1): S41–S48.
64. Chiang J.L., Kirkman M.S., Laffel L.M., Peters A.L. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37: 2034–2054.
65. Wolpert H.A., Atakov-Castillo A., Smith S.A., Steil G.M. Dietary fat acutely increases glucose concentrations and insulin requirements in patients with type 1 diabetes: implications for carbohydrate-based bolus dose calculation and intensive diabetes management. *Diabetes Care* 2013; 36: 810–816.
66. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. McGibbon A., Richardson C., Hernandez Ch., Dornan J. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Pharmacotherapy in Type 1 Diabetes*. *Can. J. Diabetes* 2013; 37 (Supl. 1): S56–S60.
67. Jovanovic L., Giammattei J., Acquistapace M. i wsp. Efficacy comparison between preprandial and postprandial insulin aspart administration with dose adjustment for unpredictable meal size. *Clin. Ther.* 2004; 26: 1492–1497.
68. Scaramuzza A.E., Iafusco D., Santoro L. i wsp. Timing of bolus in children with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion (TiBoDi Study). *Diabetes Technol. Ther.* 2010; 12: 149–152.
69. Cobry E.L., McFann K., Messer L. i wsp. Timing of meal insulin boluses to achieve optimal postprandial glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2010; 12: 173–177.
70. Monro J.A., Shaw M. Glycemic impact, glycemic glucose equivalents, glycemic index, and glycemic load: definitions, distinctions, and implications. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87: 2375–2435.
71. Kordonouri O., Hartmann R., Remus K. i wsp. Benefit of supplementary fat plus protein counting as compared with conventional carbohydrate counting for insulin bolus calculation in children with pump therapy. *Pediatr. Diabetes* 2012; 13: 540–544.
72. Davidson J. Should postprandial glucose be measured and treated to a particular target? Yes. *Diabetes Care* 2003; 6: 1911–1921.
73. Bastyr E.J., Stuart C.A., Brodows R.G. i wsp. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c. *Diabetes Care* 2000; 23: 1236–1241.
74. Hanefeld M., Koehler C., Schaper F. i wsp. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* 1999; 144: 229–235.
75. Simmons J.H., Chen V., Miller K.M. i wsp. Differences in the management of type 1 diabetes among adults under excellent control compared with those under poor control in the T1D exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2013; 36: 3573–3577.
76. Katz M., Laffel L. Mortality in type 1 diabetes in the current era. Two steps forward, one step backward. *JAMA* 2015; 313: 35–36.
77. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015; 313: 45–53.
78. Livingstone S.J., Levin D., Looker H. i wsp. Estimated life expectancy in Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008–2010. *JAMA* 2015; 313: 37–44.