Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Clínica Médica

Loiane Sartori Oliveira

“Avaliação dos efeitos da suplementação de módulo proteico na glicemia pós-prandial tardia em adultos com Diabetes *Mellitus* tipo 1”

Ribeirão Preto

2019

LOIANE SARTORI OLIVEIRA

Avaliação dos efeitos da suplementação de Módulo Proteico na glicemia pós-prandial tardia em adultos com Diabetes *Mellitus* Tipo 1

Versão Corrigida

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica pelo Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo – para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Investigação Biomédica

Orientador: Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro

Ribeirão Preto

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Oliveira, Loiane Sartori

Avaliação dos efeitos da suplementação de Módulo Proteico na glicemia pós-prandial tardia em adultos com Diabetes *Mellitus* Tipo 1.2019

59 f.:il

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Investigação Biomédica

Orientador : Navarro , Anderson Marliere.

1. Diabetes *Mellitus* tipo 1
2. Suplementação de caseína
3. Hipoglicemia

Nome: Loiane Sartori Oliveira

Título: Avaliação dos efeitos da suplementação de Módulo Proteico na glicemia pós-prandial tardia em adultos com Diabetes *Mellitus* Tipo 1

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

À **Deus**, por não me deixar esquecer que o tenho sempre ao meu lado, me certificando que é meu escudo e proteção em cada etapa da minha vida, mantendo minhas forças para perseguir os caminhos que Ele me faz enxergar, como foi com o Mestrado.

Aos meus **pais**, Aurino e Neusa, à minha **irmã** Ariane, que são minha base e meu exemplo de amor. Muito obrigada pela eterna torcida, orações e incentivo à minha caminhada, que ainda está começando. À minha **afilhada** Maria Clara, que apesar de ser pequena e ainda não entender, eu quero deixar registrado que nem sempre o amor e a força que precisamos vem através de palavras, eles se dão principalmente por um olhar, um sorriso (mesmo banguelo ainda), um gesto. **Família**, saber do orgulho que vocês sentem por mim, me faz nunca desistir. Busco sempre ser melhor, por vocês.

Ao meu **namorado**, Bruno, pela parceria, torcida e companheirismo desde antes no meu ingresso no Mestrado. Nos altos e baixos dessa caminhada, nunca deixou faltar um ouvido disponível e uma palavra doce para me fazer sorrir. Meu companheiro, amigo, parceiro, meu amor. Seguiremos, pois juntos somos mais fortes.

Agradecimentos

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro**, pelos ensinamentos acadêmicos e de vida, pela atenção em cada conversa e reunião, e por ter me acalmado tantas vezes com uma palavra amiga nos momentos difíceis dessa etapa.

À '**turminha de pós-graduandas do Anderson**' com as quais pude compartilhar as preocupações, as dificuldades e conquistas, os choros e sorrisos da batalha pela pesquisa e pela ciência. Tornaram-se amigas queridas pelas quais torço e estarei sempre disposta a ajuda: Danizinha, Mari G, Re Beraldo, Re Dessordi, Ligia, Ana e Mari P (Cupim, te devo carona para uma vida, valeu muito, parceira) **MUITO** obrigada!

Às amigas de vida e também pós-graduandas **Ana Paula e Janaína**, nossa 'Missão vida feliz' sobreviveu aos nossos 3 mestrados e vai sobreviver a uma vida. Ah, se não fossem vocês e nossas longas conversas.

Aos **voluntários**, pela confiança em meu trabalho, por dedicarem seu precioso tempo para nossa pesquisa e por terem sido tão carinhosos comigo. Foi por vocês que tudo isso começou e se realizou, eterna gratidão.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (**FAPESP**), processo nº 2017/09271-8 , e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoas de Nível Superior (**CAPES**), pela concessão da bolsa de mestrado que permitiu a concretização dessa pesquisa.

À essa Universidade maravilhosa, **USP**. Minha eterna paixão, desde 2011 sendo cenário essencial para minha formação acadêmica e pessoal. Quantas lembranças, quantos momentos, quantos sentimentos e quanto orgulho tenho de fazer parte da história dessa Universidade.

Agradeço do fundo do coração às pessoas que tenho ao meu lado, tudo se torna mais fácil quando repartimos nossas jornadas com pessoas especiais.

“Não há ensino sem pesquisa, e pesquisa sem ensino”

(Paulo Freire, 1997)

Resumo

OLIVEIRA, Loiane Sartori. **Avaliação dos efeitos da suplementação de módulo proteico na glicemia pós-prandial em adultos com Diabetes Mellitus tipo 1**, 2019.59f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

INTRODUÇÃO: O Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença crônica caracterizada pela destruição parcial ou total das células β das ilhotas de Langerhans pancreáticas, resultando na incapacidade progressiva de produzir insulina. Um dos sintomas mais agravantes do DM1, são as hipoglicemias, que podem acometer até 90% das pessoas tratadas com insulina. Associando essa questão a fatores alimentares, estudos recentes têm investigado os efeitos da suplementação proteica nos eventos noturnos de hipoglicemia. **OBJETIVO:** Analisar o efeito da ingestão de caseína na glicemia pós-prandial em adultos com Diabetes *Mellitus* tipo 1. **CASUÍSTICA E MÉTODOS:** A amostra foi recrutada principalmente no Ambulatório de Endocrinologia Diabética (END) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – HCRP. Os voluntários estiveram em monitoramento contínuo de glicemia por meio do aparelho Freestyle Libre (Abbott), o qual utilizaram durante 14 dias. As intervenções ocorreram no período da noite, as 22h, e foram divididas em Experimentos, sendo EC1 e EC2 os Experimentos controle, nos quais não houve nenhuma suplementação, e Experimento Proteína (EPTN) e Experimento Carboidrato (ECHO), no qual houve suplementação de caseína e de glicose, respectivamente. **RESULTADOS:** A quantidade média de caseína oferecida aos voluntários foi de 36,35g e de glicose foi 20,28g. Após as análises das respostas glicêmicas, observou-se que 64% dos voluntários apresentaram hipoglicemias no EPTN, seguidos de 50% dos voluntários no ECHO, sendo que esses Experimentos apresentaram os valores médios mais baixos de glicemia, principalmente no período tardio (3 a 5 horas após a ingestão das suplementações). **CONCLUSÃO:** Diante disso, com a quantidade média de caseína oferecida nesse estudo, não podemos afirmar que isoladamente essa proteína aumenta a glicemia no período tardio, e

consequentemente, seu benefício quanto a hipoglicemia noturna não pode ser confirmado.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus* tipo 1, suplementação de caseína, hipoglicemia

Abstract

OLIVEIRA, Loiane Sartori. **Evaluation of the effects of protein module supplementation on postprandial blood glucose in adults with type 1 diabetes mellitus**, 2019. 59f. Dissertation (Masters) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

INTRODUCTION: Type 1 Diabetes mellitus (T1DM) is a chronic disease characterized by partial or total destruction of pancreatic beta-cells of the islets of Langerhans, resulting in the progressive inability to produce insulin. One of the most aggravating symptoms of T1DM is hypoglycemia, which can affect up to 90% of people treated with insulin. Combining this issue with dietary factors, recent studies have investigated the effects of protein supplementation on nocturnal hypoglycemic events. **OBJECTIVE:** Analyze the effect of postprandial blood glucose case ingestion on adults with type 1 diabetes mellitus. **MATERIALS AND METHODS:** Patients were recruited mainly from the Diabetic Endocrinology Outpatient Clinic (END) of the Ribeirão Preto Clinical Hospital - HCRP. The volunteers were continuously monitored for blood glucose using the Freestyle Libre (Abbott) flash monitoring, which they used for 14 days. Interventions took place at night, at 22h, and were divided into Experiments, with EC1 and EC2 as Control Experiments, in which there was no supplementation, and in Protein Experiment (EPTN) and Carbohydrate Experiment (ECHO), in which there was supplementation, casein and glucose, respectively. **RESULTS:** The average amount of casein offered to volunteers was 36.35g and glucose was 20.28g. After analysis of glycemic responses, it was observed that 64% of volunteers had hypoglycemia in EPTN, followed by 50% of volunteers in ECHO, and these Experiments had the lowest mean glycemic values, especially in the late period (3 to 5 hours after ingestion of supplements). **CONCLUSION:** In view of this, with the average amount of casein offered in this study, it cannot be stated that this protein alone increases glycemia in the late period, and consequently, its benefit regarding nocturnal hypoglycemia cannot be confirmed.

Key word: Type 1 diabetes mellitus, protein supplementation, hypoglycemia

Lista de Figuras

Figura 1 – Cronograma de coleta do projeto	23
Figura 2 – Aparelho de monitoramento de glicemia.....	25
Figura 3 - Fluxograma resumido de recrutamento da amostra.....	29
Figura 4 – Médias glicêmicas do total de noites de avaliação, por voluntário, em cada experimento.....	34
Figura 5 – Comparação entre Experimentos por hora de avaliação, com intervalo de confiança de 95%.....	37
Figura 6 – Proporções médias estimadas da resposta glicêmica a partir da hora 1.....	38

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Cálculo amostral.....	23
Tabela 2 – Caracterização da amostra de acordo com o sexo.....	30
Tabela 3 – Quantidade de caseína e glicose média ingerida pelos voluntários	31
Tabela 4 – Composição dos macronutrientes segundo experimentos do estudo.....	31
Tabela 5 – Análise exploratória dos valores de glicemia por experimento.....	32
Tabela 6 – Comparação dos valores de glicemia entre cada Experimento.....	33
Tabela 7 – Comparação entre experimentos por hora de avaliação.....	36
Tabela 8 – Caracterização das Hipoglicemias por experimento.....	39

Lista de Siglas

BIA	Impedância Bioelétrica
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial Research Group
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM 1	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM 2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
EC1	Experimento Controle 1
EC2	Experimento Controle 2
ECHO	Experimento Com Carboidrato
END	Ambulatório de Endocrinologia Diabética
EPTN	Experimento Com Proteína
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HCRP	Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de massa corporal
OMS	Organização Mundial da Saúde
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
SICI	Sistema de Infusão Contínua de Insulina
TG	Quantidade total de glicose.
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
TP	Quantidade total de proteína
UTN	Universal Trial Number

Lista de Abreviaturas

cm	centímetros
dL	decilitros
g	gramas
Kcal	quilocalorias
Kg	quilogramas
m ²	metros quadrados
mg	miligramas
ml	mililitros
mm	milímetros

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	17
1.1 Diabetes <i>Mellitus</i> : Definição e Epidemiologia	17
1.2 Diabetes <i>Mellitus</i> : Diagnóstico e Classificação	17
1.3 Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1: Definição e Etiopatogenia.....	18
1.4 Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1: Tratamento e Sintomatologia.....	19
1.5 Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1 e Alimentação	20
1.6 Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1 e a Proteína.....	22
2. JUSTIFICATIVA.....	22
3. HIPÓTESE	23
4. OBJETIVO	23
5. CASUÍSTICA E MÉTODOS	23
5.1 Recrutamento e coleta da amostra	23
5.2 População do estudo	24
Critérios de inclusão	24
Critérios de exclusão	24
5.3 Amostra.....	24
5.3.1 Cálculo Amostral	24
5.3.2 Fluxograma da amostra	25
5.4 Delineamento experimental	26
5.5 Caracterização do monitoramento glicêmico.....	28
5.6 Caracterização das suplementações	29
5.6.1 Horário	29
5.6.2 Cálculo das quantidades	29
5.7 Avaliação do consumo alimentar	30
5.8 Medidas Antropométricas e Composição Corporal	30
5.9 Exames bioquímicos	31

6. ANÁLISE DE DADOS	31
7.RESULTADOS	31
7.1 Caracterização da amostra	31
7.2 Avaliação do registro alimentar	33
7.3 Avaliação da glicemia pós-prandial	34
8.DISSCUSSÃO	41
9. CONCLUSÃO	46
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
11. APÊNDICES.....	52
Apêndice 1 – Parecer Comitê de Ética e Pesquisa	52
Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	55
Apêndice 3 - Calendário do cronograma do projeto	57
Apêndice 4 – Composição dos macronutrientes de cada voluntário, segundo Experimentos do estudo	58
Apêndice 5 – Análise exploratória individual dos valores de glicemia por experimento	59

1.INTRODUÇÃO

1.1 Diabetes *Mellitus*: Definição e Epidemiologia

O Diabetes *mellitus* (DM), é uma desordem metabólica de etiologia múltipla caracterizada pela elevação da glicose no sangue, a hiperglicemia, sendo que esse fato pode ser consequência de defeitos na secreção ou na ação do hormônio insulina, produzido no pâncreas, pelas chamadas células beta (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

A prevalência global de Diabetes quase dobrou na população adulta nos últimos anos, passando de 4,7% para 8,5% refletindo um aumento nos fatores de risco associados, como a obesidade (ROGLIC, G., et al, 2016).

Em 2015, o número de pessoas com DM no Brasil, na faixa etária entre 20 e 79 anos, foi de 14, 3 milhões, e estima-se a prevalência de 23,3 milhões em 2040. Esse número classifica o Brasil como 4º país no ranking mundial (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015).

Em um estudo realizado na cidade de Ribeirão Preto, apontou-se em 2006, a incidência de DM em cerca de 15% da população com mais de 30 anos (MORAES, S.A. et al, 2010).

1.2 Diabetes *Mellitus*: Diagnóstico e Classificação

As categorias de tolerância a glicose, para o diagnóstico da doença, são definidas com base nos exames de glicemia de jejum, teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e Hemoglobina Glicada (HbA1c) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017a).

O diagnóstico ocorre quando a glicemia de jejum for maior ou igual a 126mg/dL, o resultado da glicemia após o TOTG maior ou igual a 200mg/dL e a HbA1c maior ou igual a 6,5%. Indivíduos que apresentam glicemia de jejum entre 100 e 126 mg/dL, HbA1c entre 5,7 e 6,4% e GTT entre 140 a 200mg/dL são classificados como pré-diabéticos ou intolerantes a glicose (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017a).

A classificação é baseada na etiologia, englobando:

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que consiste na perda progressiva de secreção insulínica combinada com resistência à insulina, Diabetes mellitus gestacional (DMG), caracterizado pela hiperglicemia de graus variados diagnosticada durante a gestação, na ausência de critérios de DM prévio, outros tipos específicos de DM que são menos comuns, como MODY, neonatal e mitocondrial, cujos defeitos ou processos causadores podem ser identificados e o Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017c; SKYLER, J.S. et al, 2017).

1.3 Diabetes *Mellitus* tipo 1: Definição e Etiopatogenia

O Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, poligênica, caracterizada pela destruição das células β das ilhotas de Langerhans pancreáticas, resultando na incapacidade completa de produzir insulina (INSEL, R.A. et al, 2015; CHIANG J.L. et al., 2014). Essa classificação pode ser subdividida em dois tipos: Tipo 1 A e Tipo 1 B.

O DM1 A encontra-se na maioria dos casos e é caracterizada por positividade de um ou mais auto anticorpos. Ainda não se sabe ao certo sua fisiopatologia, porém, afirma-se que além da predisposição genética, há influência de fatores ambientais, como infecções virais, componentes dietéticos e certas composições da microbiota intestinal, que podem desencadear respostas autoimunes (TEDDY STUDY GROUP et al., 2008; KEMPPAINEN, K.M. et al, 2015).

Os marcadores conhecidos de autoimunidade são: anticorpo anti-ilhota (islet cell antibody, ICA), auto anticorpo anti-insulina (insulin autoantibody, IAA), anticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD65), anticorpo antitirosina-fosfatase IA-2 e IA-2B e anticorpo antitransportador de zinco (Znt8). Eles podem ser verificados meses ou anos antes do diagnóstico clínico, ou seja, na fase pré-clínica da doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017; SKYLER, J.S. et al, 2017).

O DM1 B é caracterizado pela não detecção de auto anticorpos na circulação. Seu diagnóstico ainda apresenta limitações, e os indivíduos com esse tipo de DM1 podem desenvolver cetoacidose e apresentam graus variáveis de deficiência de insulina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017)

Há uma estimativa que 30 mil brasileiros sejam portadores de DM1, levando o Brasil a ocupar o 3º lugar em prevalência de DM1 no mundo (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015).

1.4 Diabetes *Mellitus* tipo 1: Tratamento e Sintomatologia

Para todos os pacientes com DM1, recomenda-se a insulinoterapia, e o principal objetivo desse tratamento é manter as metas glicêmicas dentro dos parâmetros de normalidade, que englobam, de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, glicemia pré-prandial menor que 100mg/dL, glicemia pós-prandial, menor que 160 mg/dL e Hemoglobina Glicada menor do que 7%. Para atingir as metas, diferentes esquemas de insulina podem ser utilizados no tratamento desses pacientes. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Esse tratamento intensivo pode ser realizado com a aplicação de múltiplas doses de insulina de diferentes tipos de ação (Ultrarrápida - Análogos Ultrarrápidos, Rápida - Insulina Humana Regular, ação intermediária – NPH humana, longa duração - Análogos lentos), por meio de seringas, caneta ou Sistema de Infusão Contínua de Insulina (SICI), de acordo com a necessidade do paciente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

A terapêutica mais recente recomenda que o tratamento é uma tríade constituída por insulinoterapia, monitorização e educação, incluindo principalmente modificação de hábitos alimentares visando a procura por um profissional Nutricionista, atividade física sob supervisão, e orientações não só aos pacientes, mas para os familiares também (RICKHEIM, P.L. et al ,2002; LERARIO, A.C. et al, 2010; INZUCCHI, S.E. et al, 2012; DYSON, P. A. et al, 2012, FERNANDES, J.R et al, 2016; CALLIARI, L.E.P, NORONHA, R.M, 2016).

A monitorização inclui 2 tipos de medidas:

A medidas de glicemia capilar, realizadas muitas vezes pelo próprio paciente, e que traz grandes benefícios, pois favorece estratégias a fim de tratar ou evitar glicemias fora do alvo e permite que o paciente entenda e correlacione suas glicemias em tempo real com alimentos ingeridos ou atividades realizadas, propiciando uma correção eficaz da hiperglicemia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

A monitorização contínua da glicose, realizada por um sensor posicionado no interstício que faz a leitura da glicose a cada 5 minutos. É útil, em especial, a pacientes que apresentam hipoglicemias assintomáticas, pois é possível programar os alarmes para que sejam ativados quando atingir determinado limite (escolhido previamente) de glicemia, ou nas bombas mais modernas, quando houver queda esperada da glicemia, antes que o paciente atinja o limiar de hipoglicemia.

Vários estudos têm demonstrado os benefícios da monitorização contínua na diminuição da Hb1Ac e da hipoglicemia em adultos (FONSECA, V.A. et al, 2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Quanto à sintomatologia, além dos sintomas mais clássicos de hiperglicemia como a poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento, um sintoma bem agravante do DM1 são as hipoglicemias iatrogênicas, que podem acometer até 90% das pessoas tratadas com insulina. As hipoglicemias podem proporcionar situações de desconforto no cotidiano do paciente, como perda de consciência, sudorese, tremores, cansaço excessivo, fala incoerente, coma a cada um ou dois anos, e também são um fator limitante para a adequação da terapêutica (MCAULAY, V.; DEARY, I. J.; FRIER, B. M, 2001; NERY M., 2008; ESTEVES C. et al, 2012 ; BAJAJ, S. et al, 2019).

Esse sintoma é comum de aparecer também no período noturno, especialmente durante o sono dos pacientes com DM1. Para evitar este problema, há estudos que discutem a possibilidade de aumentar o teor de proteína da refeição da noite (MAIA, F.F.R.; ARAÚJO, L.R, 2005; BANARER, S.; CRYER, P.E, 2003).

1.5 Diabetes *Mellitus* tipo 1 e Alimentação

Considerando o aspecto da alimentação, estudos trazem os efeitos dos principais macronutrientes nas alterações glicêmicas. Sabemos que quase 100% dos carboidratos são convertidos em glicose com tempo variando de 15 minutos a duas horas, no entanto, entre 35% a 60% das proteínas também são convertidas em glicose em três a quatro horas e somente 10% das gorduras podem sê-lo em aproximadamente cinco horas ou mais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009).

Uma alimentação equilibrada é essencial para auxílio no controle da doença, e em especial nos pacientes com DM1, nos quais o esquema de insulina pode ser determinante na escolha do plano alimentar.

Dessa forma, é necessário que haja um atendimento multidisciplinar para esse paciente, seguindo a prescrição do médico para as doses de insulina, combinada com a elaboração do plano alimentar realizada pelo nutricionista, sendo que a alimentação saudável será sempre o principal objetivo, levando em conta, além das recomendações, as necessidades e hábitos individuais para que haja maior adesão ao plano (MANUAL DE NUTRIÇÃO ; 2013).

Dentre as estratégias de alimentação para pacientes com DM1, existe a lista de substituição, a qual é útil para quem deseja seguir um plano alimentar estruturado visando controle de peso e glicemia, mas também flexível. Por meio da lista de substituições, há uma classificação dos alimentos em grupos, que são similares em calorias e nutrientes (carboidratos, proteínas e gorduras). Entre cada grupo, os alimentos podem ser substituídos entre si (MANUAL DE NUTRIÇÃO; 2013).

Também existe o método de contagem de carboidratos, no qual contabilizam-se os gramas de carboidratos consumidos em cada uma das refeições do dia, com o objetivo de manter a glicemia dentro dos limites convenientes. É recomendado principalmente para aquelas pessoas que utilizam como forma de tratamento a terapia com múltiplas doses de insulina ou sistema de infusão contínua de insulina, em que esta poderá ser ajustada com base no que cada pessoa consome de alimentos. Como o próprio nome já disse, o método é baseado em contar gramas de carboidratos, visto que esse macronutriente tende a ter maior efeito na sua glicemia (MANUAL DE NUTRIÇÃO; 2013).

No entanto, apesar de um dos nutrientes que mais afeta a glicemia pós-prandial ser o carboidrato, devido à sua influência direta na glicemia pós-prandial, a gordura dietética e a proteína tem um grande impacto sobre a glicemia pós-prandial em pessoas com DM1, principalmente de 2 a 8 horas após sua ingestão (RABASALHORET R. et al, 1999; PATERSON, M.A. et al, 2015 ; FRANZ et al, 2010 ; MCKEOWN, N.M., et al, 2005).

1.6 Diabetes *Mellitus* tipo 1 e a Proteína

Estudos recentes propõe que a proteína dietética interfere na glicemia pós-prandial e nos níveis de insulina em paciente com DM1 (SMART C.E.M. et al, 2013; GARCIA-LOPEZ J.M. et al, 2013).

Um estudo de 2015, analisou 23 pacientes com DM1, na faixa etária entre 7- 40 anos, que consumiram 6 bebidas contendo 30g de glicose com proteína adicionada de 0 ; 12,5 ; 25 ; 50 e 75g . Os resultados mostraram que o pico de glicemia com ingestão ≥ 75 g de proteína foi semelhante ao de 20g de glicose, no entanto, a forma da resposta glicêmica foi significativamente diferente. Uma possível hipótese é que a proteína afeta a glicemia pós-prandial por meio da conversão de aminoácidos em glicose e estimulação da secreção de glucagon (PATERSON, M.A. et al, 2015).

Na mesma linha metodológica, e com os mesmos voluntários, porém avaliando isoladamente o efeito da proteína sobre a glicemia pós-prandial, outro estudo ofereceu seis bebidas de 150 ml de proteína de soro de leite isolado [0 g (controle), 12,5, 25, 50, 75 e 100] e duas bebidas de 150 ml de bebidas de glicose (10 e 20 g). Semelhante ao estudo anterior, a ingestão de 75g ou mais de proteína isolada, aumentou significativamente a glicemia pós-prandial de 3 a 5 horas em pessoas com DM 1 em uso de terapia intensiva de insulina (PATERSON, M.A. et al, 2016).

Quando a proteína foi o único macronutriente consumido, as concentrações de glicose começaram a subir depois de 100 minutos para cargas de proteínas de ≥ 75 g. Para as refeições onde carboidratos também foram consumidos, os aumentos das concentrações de glicose foram observados após 3-4 horas (PATERSON, M.A. et al, 2016).

Em uma revisão, foram identificados 7 estudos que examinaram o efeito da proteína da dieta sobre a glicemia pós-prandial em 125 indivíduos com DM 1, sendo que todos os estudos concordaram que a proteína afeta as glicemias no período pós-prandial tardio (BELL K.J. et al, 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

2. JUSTIFICATIVA

O efeito da suplementação isolada de proteína na glicemia pós-prandial em pacientes diabéticos ainda é um tema pouco explorado nas pesquisas da área. No entanto, diante das evidências já encontradas é possível observar que esse macronutriente promove alterações relevantes, e que dependendo da dose oferecida, pode ter efeitos na glicemia tardia de pacientes diabéticos tipo 1, e dessa forma contribuir de maneira positiva para evitar hipoglicemias noturnas nesses pacientes.

Sendo a hipoglicemia um sintoma importante e comum em pacientes com DM1, e sabendo que pode perdurar por várias horas e trazer consequência graves a esses pacientes, é importante a busca por manejos nutricionais que possam minimizar essa condição.

3. HIPÓTESE

A suplementação proteica isolada aumenta a glicemia tardiamente.

4. OBJETIVO

Analisar o efeito da ingestão de caseína na glicemia pós-prandial em adultos com Diabetes *Mellitus* tipo 1.

5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 Recrutamento e coleta da amostra

O recrutamento dos participantes foi realizado no Ambulatório de Endocrinologia Diabética (END) e através de cartazes divulgados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP). A coleta de dados foi realizada em uma sala do Laboratório Multidisciplinar da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - HCFMRP, através do parecer número 2.664.516 (Anexo 1) e encontra-se no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) através do identificador RBR-43 gmqn, e número do UTN: U1111-1205-4782.

5.2 População do estudo

Foram determinados valores de Hemoglobina Glicosilada < 10%, visto que as diretrizes atuais endossam que valores acima do apresentado elevam a dificuldade de controle da glicemia, e consequentemente, a possibilidade de desenvolver doenças associadas é maior (BAJAJ, S., et al., 2019).

Também limitamos, quanto aos dados antropométricos, o Índice de massa corporal (IMC) dos voluntários, objetivando que todos estivessem inclusos nos parâmetros de classificação de eutrofia e sobrepeso, segundo a Organização Mundial da Saúde, visando evitar possíveis patologias associadas a obesidade.

Dessa forma, chegamos aos critérios de Inclusão e de Exclusão:

Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo voluntários portadores de DM1, conforme critério diagnóstico apresentado pela Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes, de ambos os sexos, com faixa etária de 18 a 30 anos, que apresentaram Índice de massa corporal (IMC) dentro dos parâmetros de eutrofia e sobrepeso ($18,5 \text{ kg/m}^2 \geq \text{IMC} \leq 30 \text{ kg/m}^2$), segundo critérios de classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) e que concordaram com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2).

Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os voluntários com exame de hemoglobina Glicosilada (HBA1C) dos últimos 3 meses $\geq 10\%$, gestantes, pacientes com diagnóstico de patologias renais, hepáticas e/ou tireoidianas descompensadas.

5.3 Amostra

5.3.1 Cálculo Amostral

Utilizando como variável a glicemia, o cálculo do tamanho da amostra, deu-se pela seguinte fórmula:

$$n = \frac{z_{(1-\alpha)/2}^2 \sigma^2}{d^2}$$

O nível de confiança α foi fixado em 0,05. Variando o desvio-padrão populacional (σ) e o erro absoluto tolerável (d), obteve-se a seguinte tabela:

Tabela 1 – Cálculo amostral

Erro absoluto tolerável (d)	Desvio-Padrão populacional (σ)					
	30	40	50	60	70	80
10	35	62	97	139	189	246
20	9	16	25	35	48	62
30	4	7	11	16	21	28

Adotando um erro tolerável de 20, e com base na literatura, tendo informações de valores de desvio padrão recomendado para essa variável (menor que 50), chegamos a valores amostrais entre 09 e 16 voluntários (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017; FRANCO, L.J. ; PASSOS, A.D.C, 2005)

5.3.2 Fluxograma da amostra

Foram analisados 1453 prontuários eletrônicos de pacientes que são atendidos no ambulatório de Endocrinologia Diabética (END) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, sendo que desse número, 1403 pacientes foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão do estudo (motivos de patologias associadas, diagnóstico de outros tipos de DM, obesidade), sendo assim, 50 pacientes foram selecionados para serem convidados a voluntários do presente estudo.

Dos 50 possíveis voluntários do ambulatório, não foi possível estabelecer contato presencial e nem telefônico com 5 deles. Dos demais, 34 não aceitaram participar, alegando principalmente falta de tempo e dificuldade para os encontros presenciais por residirem em outras cidades.

Dos 11 pacientes que aceitaram, 2 foram excluídos devido a alteração de exames bioquímicos e início de gestação.

Através da divulgação pela mídia do Hospital das Clínicas (rádio, cartazes e rede social), 10 possíveis voluntários entraram em contato com a pesquisadora, no então, 5 não se enquadravam nos critérios de inclusão. Dessa forma, participaram do estudo 14 voluntários adultos.

Figura 3- Fluxograma resumido de recrutamento da amostra

Fonte: Adaptado do CONSORT 2010

5.4 Delineamento experimental

Figura 1 – Cronograma de coleta do projeto

Fonte: Oliveira, 2019

E1 (Encontro 1) - Dia 1

- Esclarecimento do protocolo da pesquisa, leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- Realização de medidas antropométricas (peso e estatura) e exame de composição corporal (Impedância Bioelétrica)
- Instalação do sensor do aparelho Freestyle Libre, da Abbott, para monitoramento contínuo da glicemia e explicação sobre o funcionamento do mesmo
- Entrega das preparações contendo caseína
- Entrega dos registros alimentares a serem preenchidos, de um calendário com o cronograma do projeto (Anexo 3) e de uma folha contendo instruções sobre uso e cuidados com os materiais fornecidos

E2 (Encontro 2) – Dia 7

- Entrega da dextrose
- Recolhimento dos registros alimentares já preenchidos

E3 (Encontro 3) – Dia 14

- Recolhimento dos registros alimentares, do calendário preenchido, e dos sensores e monitores Freestyle Libre, da Abbott

Todos os voluntários cumpriram a mesma ordem do cronograma apresentado.

5.4.2. Descrição das etapas

Os dados de cada paciente foram contabilizados na forma de 4 etapas, denominadas Experimentos, sendo esses:

- **Experimento Controle 1 (EC1):** corresponde à etapa antes de iniciar as suplementações, equivalente a um período de 2 dias
- **Experimento Com Proteína (EPTN):** corresponde ao período durante suplementação da caseína, realizado por 3 dias
- **Experimento Controle 2 (EC2):** corresponde ao período entre as suplementações de caseína e carboidrato, equivalente a 3 dias

- **Experimento Com Carboidrato (ECHO):** corresponde ao período durante a suplementação de carboidrato, equivalente a 3 dias

5.5 Caracterização do monitoramento glicêmico

Para o monitoramento glicêmico, utilizamos um sistema de Monitoramento Contínuo de Glicemia, constituídos pelo sensor e pelo leitor FreeStyle Libre da marca Abbott.

O sensor mede 35mm x 5mm, ele possui um filamento estéril e flexível que foi inserido sob a pele da parte posterior do braço do voluntário, local indicado pela empresa. Sua durabilidade é de 14 dias, e não é necessária calibração. O sensor FreeStyle Libre da Abbott realiza medidas de glicemia automaticamente.

O leitor captura as informações do sensor em um rápido escaneamento, no qual passa-se o leitor sob o sensor (em distância de até 4 cm) para obter a leitura instantânea da glicemia intersticial. Esse escaneamento pode ser realizado quantas vezes o paciente quiser, dentro do tempo máximo de 8 horas, para garantir o armazenamento dos dados no leitor e permitir a apresentação das informações obtidas em gráficos e relatórios de fácil entendimento, através de um software próprio, chamado Software do Freestyle Libre, que fica disponível para download no site do aparelho.

Por meio desse software é possível obter todos os dados de glicemia dos 14 dias em que o indivíduo esteve com o aparelho instalado. Dessa forma, os dados foram exportados para o programa Excel, e organizados conforme as datas de coleta de cada paciente, para tabulação.

Figura 2 – Aparelho de monitoramento de glicemia

A)

B)

Fonte: Website Free Style libre – Abbott

Nota: A) Monitor e Sensor de monitoramento contínuo de glicemia- Abbott. B) Processo de escaneamento do sensor para armazenamento dos dados no monitor.

A instalação de todos os sensores foi realizada pela pesquisadora, após um treinamento com a representante comercial do aparelho utilizado.

Para esse trabalho, foram analisadas 4 medidas de glicemia (mg/dl) por hora, durante um período de 6 horas, sendo contabilizadas as glicemias nas 2 noites do EC1, e nas 3 noites dos demais experimentos (EPTN, EC2 e ECHO).

5.6 Caracterização das suplementações

5.6.1 Horário

As suplementações ocorreram no período noturno, padronizadas as 22 horas. Todos os voluntários foram orientados a não consumirem nenhum tipo de alimento a partir desse horário, até as 6 horas totais de avaliação, nos experimentos de suplementação (EPTN e ECHO). Nos experimentos em que não houve suplementação (EC1 e EC2), a última refeição foi realizada as 19 horas.

5.6.2 Cálculo das quantidades

a) Proteína (caseína)

A quantidade do suplemento proteico foi ajustada para o peso atual de cada voluntário. Com intuito de não proporcionar desconforto ao voluntário em relação à quantidade ingerida em uma única refeição (lanche noturno), e considerando a recomendação proteica diária recomendada (PADOVANI, R.M. et al, 2006), padronizamos uma ingestão individual de 0,5 g/kg de peso de caseína.

A pesagem da caseína foi realizada em balança digital eletrônica de precisão da marca SF400.

Para o presente estudo, foi utilizada a Casein Micellar na marca Nutratec - 83% de pureza, sabor baunilha. Devido à sua textura arenosa, a caseína foi entregue já diluída em água, formando uma preparação com consistência de “mousse” e os voluntários foram orientados a conservar as três preparações na geladeira.

As preparações foram realizadas no Laboratório de Técnica e Dietética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP, sob supervisão das técnicas do laboratório e com as adequadas condições de higiene, no dia em que seriam entregues aos voluntários. Foram distribuídas em embalagens descartáveis com tampa.

b) Carboidrato (glicose)

Para o cálculo da quantidade de glicose, com base na literatura, consideramos a conversão máxima possível (60%) de proteína em glicose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009).

Dessa forma, utilizamos a seguinte conta: $TP \times 0,6 = TG$, sendo TP = quantidade total de proteína e TG = quantidade total de glicose.

Para o presente estudo foi utilizada a D-Glicose Anidra, da marca Synth. A pesagem da glicose foi realizada em balança digital eletrônica de precisão da marca SF400, no Laboratório de Técnica e Dietética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP, sob supervisão das técnicas do laboratório e com as adequadas condições de higiene. Essa suplementação foi entregue aos voluntários em pó, para que misturassem com água no momento de ingerir, em uma embalagem descartável e lacrada.

5.7 Avaliação do consumo alimentar

A avaliação do consumo alimentar dos voluntários foi realizada por meio de três registros alimentares, cada um preenchido no segundo dia dos experimentos previamente determinados: EPTN, EC2 e ECHO.

Os voluntários foram igualmente orientados quanto à forma de preenchimento do registro alimentar, e o cálculo dos registros foi realizado pelo software Avanutri 4.1.0. Foram contabilizados os valores de energia total, em quilocalorias, de proteína, carboidrato e lipídeos, em gramas.

5.8 Medidas Antropométricas e Composição Corporal

Foram aferidos o peso, em quilogramas, na balança digital da marca G-tech e a estatura, em metros, no estadiômetro da marca alturexata. As técnicas utilizadas foram

padronizadas segundo LOHMAN, T.G. et al, 1988 e realizadas pelo mesmo avaliador. A partir desses dados foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC) dos pacientes, de acordo com a equação: $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Estatura}^2 \text{ (m)}$.

Para análise de composição corporal, foi realizado o teste de Impedância Bioelétrica (BIA), com o aparelho da Biodynamics BIA 450®, sendo que todos os voluntários foram orientados quanto a preparação do exame, de acordo com a especificidade do equipamento.

5.9 Exames bioquímicos

Todos os voluntários apresentaram seus exames de hemoglobina glicada (HbA1c), realizados em até 3 meses que antecederam o estudo. Dessa forma, não foi necessário realizar nenhuma coleta de sangue.

6. ANÁLISE DE DADOS

Para a análise estatística foram utilizados os softwares R Core Team (2016) e o SAS Statistical Software (version 9.3).

Os resultados foram apresentados em médias, medianas, desvios-padrão, na forma de tabelas e gráficos, conforme necessidade e para todas as análises foi considerado significativo $p \leq 0,05$.

Para análise de amostras independentes, foi utilizado o teste t de student. Para as análises de comparação entre os experimentos, no qual a principal variável principal utilizada foi a glicemia, foi realizado o modelo de regressão linear com efeitos mistos.

Para a avaliação dos registros alimentares, foi feita a análise ANOVA-oneway, e para evidenciar as diferenças apresentadas nesses resultados, foi feito o pós-teste de comparações múltiplas de Tuckey.

7. RESULTADOS

7.1 Caracterização da amostra

A Tabela 2 traz a caracterização da amostra, na qual os voluntários foram divididos por sexo, sendo que 58% eram do sexo feminino e 42% do sexo masculino.

Quando à idade, tempo de diagnóstico do DM tipo 1 e valores de hemoglobina glicada, não houve diferença significativa entre os participantes.

Em relação à avaliação antropométrica, não foram observadas diferenças significativas entre os sexos, nos valores de peso e Índice de Massa Corporal (IMC). Já na estatura, observou-se diferença significativa, na qual os voluntários do sexo masculino apresentaram valores maiores.

Quanto à composição corporal, houve diferença significativa entre os sexos, na Massa livre de gordura, em kg e %, na qual o sexo masculino apresentou valores maiores, e na Massa gorda, em %, sendo que o sexo feminino apresentou valores maiores.

Tabela 2 - Caracterização da amostra de acordo com o sexo

Variável	Feminino (N=8)	Masculino (N=6)	Valor p	IC 95% da diferença	
				Lim. Inferior	Lim. Superior
Idade (anos)	23,62(2,39)	20(2,87)	0,2064	-1,28	5,19
Tempo de diagnóstico (anos)	12,50(5,01)	11,33(3,67)	0,6243	-3,89	6,22
Hemoglobina Glicosilada (%)	8,14(1,45)	7,55(1,01)	0,3890	-0,84	2,02
Peso (kg)	64,00(8,84)	69,93(7,10)	0,1892	-15,22	3,36
Estatura(m)	1,66(0,08)	1,76(0,05)	0,0132	-0,18	-0,03
IMC (kg/m²)	23,08(1,64)	22,48(2,12)	0,5794	-1,75	2,95
Massa livre de gordura (kg)	44,15(6,51)	53,77(7,74)	0,0343	-18,36	-0,87
Massa livre de gordura (%)	68,86(3,24)	76,58(6,87)	0,0398	-14,96	-0,48
Massa gorda (kg)	19,85(3,50)	16,17(4,78)	0,1459	-1,56	8,92
Massa gorda (%)	31,01(3,22)	23,42(6,87)	0,0422	0,36	14,83

Nota: IMC= Índice de massa corporal, N= Número de voluntários, IC = Intervalo de Confiança. Os dados foram apresentados em Médias (desvios-padrão). Para amostras independentes (sexo feminino e masculino) foi realizado o teste T de student, com IC 95% da diferença, e considerando significativos valores de $p < 0,05$.

Os esquemas de insulina dos voluntários não foram manipulados para a realização do estudo, pois a finalidade foi avaliar a resposta glicêmica pós-prandial à exposição proteica e de glicose sob condições do cotidiano do paciente, para auxílio na prática clínica. Dessa forma, foram contabilizados que 71% análogo de ação prolongada (Glargina U100) + análogo de ação rápida (Glulisina); 21% insulina humana de ação intermediária (NPH - Neutral Protamin Hagdon) + de ação rápida (R - Regular); 7% insulina humana de ação intermediária (NPH - Neutral Protamin Hagdon) + análogo de ação rápida (Glulisina).

As quantidades médias de suplementação ingeridas estão na tabela abaixo:

Tabela 3 – Quantidade média de suplementação ingerida pelos voluntários

Suplementação	Quantidade (g)
Caseína	36,35(4,21)
Glicose	20,28(2,72)

Nota: Dados apresentados em média (desvio padrão).

7.2 Avaliação do registro alimentar

A Tabela 4 revela que apesar da variação de ingestão da Energia (Kcal), Proteína (g), Carboidratos (g), Lipídeos (g) nos três momentos em que preencheram o registro alimentar (EPTN, EC2 e ECHO), não houve diferença significativa no consumo de energia e nem dos macronutrientes analisados entre os voluntários.

Tabela 4 – Composição dos macronutrientes segundo experimentos do estudo

Variável	EPTN	EC2	ECHO	Valor p
Energia (kcal)	1631(446,66)	1929(585,60)	1598(534,62)	0,2283
Proteína (g)	77,18(33,96)	85,88(31,49)	87,16(34,03)	0,7128
Carboidrato (g)	218(67,62)	232,2(83,61)	196,9(68,22)	0,4925
Lipídeos (g)	50,08 (16,98)	73,02(31,95)	48,76(23,62)	0,0661

Nota: EPTN = Experimento com Proteína, EC2 = Experimento Controle 2 e ECHO = Experimento com Carboidrato. Dados apresentados em média (desvio padrão). Para a comparação entre os experimentos foi feita uma análise ANOVA-oneway e para evidenciar as diferenças apresentadas, foi feito o pós-teste de comparações múltiplas de Tuckey. Valores $p > 0,05$ não trazem evidência de diferença entre os experimentos. Dados individuais do registro alimentar dos voluntários encontram-se no Anexo 4.

7.3 Avaliação da glicemia pós-prandial

A Tabela 5 engloba em seus resultados todas as glicemias dos 14 voluntários em cada Experimentos analisado. Ao analisá-la, nota-se que os valores mínimos atingidos em todos os experimentos são menores que 70mg/dL, ou seja, em todos os experimentos, algum voluntário apresentou hipoglicemia.

Quanto aos valores máximos, observamos que o mais alto foi atingido no EC1, e o mais baixo, no EPTN.

Tabela 5 - Análise exploratória dos valores de glicemia por experimento

Experimento	Valor mínimo	Mediana	Média	Valor máximo	Desvio Padrão
EC1	40	153	169,5	500	90,52
EPTN	40	150,5	159,4	410	86,43
EC2	40	155	162	458	70,80
ECHO	40	146	151,3	480	69,86

Nota: EC1 = Experimento Controle 1, EPTN = Experimento com Proteína, EC2 = Experimento Controle 2 e ECHO = Experimento com Carboidrato. São apresentados os valores mínimos, mediana, média e valor máximo da glicemia, em mg/dL, por experimento analisado. O aparelho utilizado para monitoramento de glicemia varia entre valor mínimo 40mg/dL e máximo 500mg/dL. Os dados exploratórios individuais por Experimento encontram-se no Anexo 5.

A Tabela 6 traz a comparação por experimento, dos valores de glicemia de todos os voluntários. Ao analisá-la, observa-se que não houve diferença significativa nos valores de glicemia quando comparamos o EC1 e o EC2 (nos quais não houve suplementação) e quando foram comparados o EPTN e o ECHO (ambos experimentos em que houve suplementação).

Foram observadas diferenças significativas entre as glicemias quando comparados ambos os experimentos sem suplementação, EC1 e EC2, com ambos experimentos com suplementações, o EPTN e o ECHO, sendo que os valores apresentados na diferença estimada trazem a informação de que as glicemias eram mais baixas no EPTN e no ECHO em comparação aos EC1 e EC2.

Tabela 6 – Comparação dos valores de glicemia entre cada experimento

Comparação dos Experimentos		Diferença Estimada	Valor p	Intervalo de Confiança 95% da diferença	
				Limite Inferior	Limite Superior
EC1	EPTN	10,1042	0,0029	3,4495	16,7588
EC1	EC2	0,2832	0,9354	-6,5705	7,1368
EC1	ECHO	15,3169	0,0001	8,3668	22,267
EPTN	EC2	-9,821	0,0018	-15,9948	-3,6472
EPTN	ECHO	5,2127	0,1038	-1,068	11,4934
EC2	ECHO	15,0337	0,0001	8,6653	21,4021

Nota: EC1= Experimento Controle 1, EPTN= Experimento com Proteína, EC2 = Experimento Controle 2 e ECHO = Experimento com Carboidrato. Para comparação entre experimentos foi utilizado o modelo de regressão linear com efeitos mistos utilizando como variável a glicemia. Diferenças estimadas positivas indicam valores da coluna da esquerda maiores do que da coluna da direita, em relação à comparação dos Experimentos. Valores p menores do que o nível de significância 0,05 trazem evidência de diferença entre os Experimentos comparados.

A Figura 4 ilustra a tendência das médias glicêmicas contabilizando o total de noites de avaliação de cada experimento, de cada voluntário, ao longo das horas. Sendo assim, as médias apresentadas englobam todas as glicemias das 2 noites de avaliação do EC1, e das 3 noites de avaliação do EPTN, EC2 e ECHO.

A linha tracejada sinaliza a glicemia de 70 mg/dL, valor estabelecido como hipoglicemia, de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, facilitando a visualização de que apesar de serem médias, é possível notar que em todos os Experimentos, pelo menos um voluntário atingiu valores de glicemia menores que 70mg/dL.

Figura 4 – Médias glicêmicas do total de noites de avaliação, por voluntário, em cada experimento

Fonte: Oliveira,2019

Nota: Cada linha colorida representa um voluntário, os pontos que compõe essa linha, representam as médias das 4 glicemias de cada hora avaliada, contabilizando o número de noites correspondente a cada Experimento. A linha tracejada representa o valor de 70mg/L, destacando as hipoglicemias.

Sendo que:

EC1= Experimento Controle 1: traz as médias de cada voluntário para as 2 noites de análise desse Experimento

EPTN= Experimento com Proteína: traz as médias de cada voluntário para as 3 noites de análise desse Experimento

EC2 = Experimento Controle 2: traz as médias de cada voluntário para as 3 noites de análise desse Experimento

ECHO = Experimento com Carboidrato: traz as médias de cada voluntário para as 3 noites de análise desse Experimento

- Voluntário 1
- Voluntário 2
- Voluntário 3
- Voluntário 4
- Voluntário 5
- Voluntário 6
- Voluntário 7
- Voluntário 8
- Voluntário 9
- Voluntário 10
- Voluntário 11
- Voluntário 12
- Voluntário 13
- Voluntário 14

Na Tabela 7, estão apresentados os resultados da comparação entre experimentos ao longo de cada hora de avaliação. Observamos que nas 2 horas iniciais, não há resultados significativos em relação aos valores de glicemia quando realizadas as comparações entre cada experimentos, já na hora 3, aparecem diferenças significativas em relação à glicemia nas comparações entre os experimentos: EC1 – EPTN, EC1 – ECHO e EC2 – ECHO, sendo que na coluna que apresenta a diferença estimada, os valores foram positivos, indicando dessa forma que nos experimentos apresentados na coluna na esquerda (EC1 e EC2) , os voluntários mantiveram valores médios de glicemia maiores que os experimentos apresentados na coluna da direita (EPTN e ECHO).

Quando analisamos as horas 4 e 5, além das diferenças significativas continuarem nas comparações entre os experimentos: EC1 – EPTN, EC1 – ECHO e EC2-ECHO, também foi significativa a diferença entre as glicemias dos experimentos EPTN e EC2. Apesar da diferença dessa última comparação não ter sido estatisticamente significativa na hora 3, observando o valor da diferença estimada ao comparar as horas 3 (-13,151) e a hora 4 (- 27,511), nota-se um valor relevante de glicemia, ao avaliar clinicamente. Com valores negativos de diferença estimada, constata-se que na compactação entre os experimentos EPTN – EC2, o EPTN apresentou valores médios de glicemia menores quando comparados ao EC2.

Na hora 6, mantiveram-se as diferenças significativas entre os valores de glicemia, quando comparados os seguintes experimentos: EC1 – EPTN; EC1 – ECHO; EC2 – ECHO.

Tabela 7 – Comparação entre experimentos por hora de avaliação

Hora	Comparação entre experimentos		Diferença Estimada	Valor p	IC 95% da diferença	
					Lim. Inferior	Lim. Superior
1	EC1	EPTN	-12,555	0,139	-29,198	4,088
	EC1	EC2	-2,667	0,758	-19,667	14,334
	EC1	ECHO	-4,023	0,647	-21,220	13,174
	EPTN	EC2	9,888	0,203	-5,320	25,097
	EPTN	ECHO	8,532	0,279	-6,904	23,968
	EC2	ECHO	-1,357	0,866	-17,137	14,424
2	EC1	EPTN	-0,067	0,994	-16,709	16,576
	EC1	EC2	2,484	0,775	-14,517	19,484
	EC1	ECHO	9,555	0,276	-7,642	26,752
	EPTN	EC2	2,551	0,742	-12,658	17,759
	EPTN	ECHO	9,622	0,222	-5,814	25,058
	EC2	ECHO	7,071	0,380	-8,709	22,852
3	EC1	EPTN	17,954	0,035	1,311	34,597
	EC1	EC2	4,803	0,578	-12,115	21,721
	EC1	ECHO	22,541	0,010	5,344	39,738
	EPTN	EC2	-13,151	0,088	-28,255	1,953
	EPTN	ECHO	4,587	0,560	-10,849	20,023
	EC2	ECHO	17,738	0,027	2,058	33,418
4	EC1	EPTN	27,484	0,001	10,841	44,126
	EC1	EC2	-0,027	0,998	-16,945	16,891
	EC1	ECHO	27,888	0,002	10,692	45,085
	EPTN	EC2	-27,511	<0,001	-42,615	-12,407
	EPTN	ECHO	0,405	0,959	-15,031	15,841
	EC2	ECHO	27,916	0,001	12,235	43,596
5	EC1	EPTN	24,472	0,004	7,829	41,115
	EC1	EC2	5,630	0,514	-11,289	22,548
	EC1	ECHO	29,221	0,001	12,024	46,418
	EPTN	EC2	-18,842	0,015	-33,947	-3,738
	EPTN	ECHO	4,749	0,546	-10,687	20,185
	EC2	ECHO	23,591	0,003	7,911	39,271
6	EC1	EPTN	22,207	0,009	5,564	38,850
	EC1	EC2	10,360	0,232	-6,641	27,360
	EC1	ECHO	34,116	<0,001	16,919	51,312
	EPTN	EC2	-11,847	0,127	-27,056	3,361
	EPTN	ECHO	11,909	0,131	-3,527	27,345
	EC2	ECHO	23,756	0,003	7,976	39,536

Nota: EC1 = Experimento Controle 1, EPTN = Experimento com Proteína, EC2 = Experimento Controle 2 e ECHO = Experimento com Carboidrato, IC – Intervalo de Confiança. Para comparação entre experimentos por hora foi utilizado o modelo de regressão linear com efeitos mistos utilizando como variável a glicemia. Diferenças estimadas com valores positivos indicam que as glicemias médias da coluna da esquerda eram maiores do que da coluna da direita, em relação à comparação dos Experimentos. A diferença estimada é evidenciada se o IC dessa diferença não englobar o valor 0, tornando os valores $p < 0,05$ e afirmando a diferença entre os experimentos comparados.

A Figura 5 ilustra os resultados obtidos na Tabela 7, onde é possível observar que ao compararmos todos os experimentos, utilizando a glicemia média de todos os

voluntários, as alterações glicêmicas mais significativas ao longo do tempo ocorreram nos Experimentos com suplementação, o EPTN e o ECHO.

Até a hora 2, o EPTN mantinha os maiores valores médios de glicemia, a partir dessa hora, evidencia-se uma queda desses valores até a última hora analisada. A mesma tendência ocorreu para o ECHO, sendo que esse mesmo experimento manteve os menores valores médios de glicemia a partir da hora 2, seguido pelo EPTN, a partir da hora 3.

O EC1 manteve as maiores médias, seguido do EC2, ao longo do tempo, quando foram comparados todos os Experimentos.

Figura 5 – Comparação entre Experimentos por hora de avaliação, com intervalo de confiança de 95%

Fonte: Oliveira, 2019

Nota: Cada uma das quatro linhas coloridas representa um experimento: EC1 = Experimento Controle 1, EPTN = Experimento com Proteína, EC2 = Experimento Controle 2, ECHO = Experimento com Carboidrato. Os pontos que compõem as linhas representam as médias das glicemias de todas as noites analisadas, dos 14 voluntários, em cada hora, englobando um intervalo de confiança de 95%. Ao longo

de um período de 6 horas de observação, de acordo com a quantidade de noites que o experimento ocorreu.

A Figura 6 permitiu a observação do comportamento da glicemia de cada voluntário em cada Experimento, ao longo das 6 horas de avaliação em comparação à hora 1.

Dessa forma, é possível confirmar os resultados demonstrados anteriormente, em que as alterações glicêmicas mais evidentes ocorreram nos experimentos: EPTN e ECHO, e foram significativas no período tardio, ou seja, de 4 a 5 horas após a ingestão de ambos os suplementos.

Figura 6 – Proporções médias estimadas da resposta glicêmica a partir da hora 1

Nota: Cada uma das quatro linhas coloridas representa um Experimento: EC1 = Experimento Controle 1, EPTN = Experimento com Proteína, EC2 = Experimento Controle 2, ECHO = Experimento com Carboidrato. Os pontos que compõem as linhas representam as médias das glicemias dos 14 voluntários, em cada hora, englobando um intervalo de confiança de 95%. O valor 1.0 da proporção média de glicemia estimada, foi considerado referência para observar as alterações glicêmicas dos 4 experimentos, durante as 6 horas de avaliação, em comparação com a hora 1.

Os Intervalos de confiança que:

- NÃO englobam a proporção média de glicemia com valor 1.0, trazem evidências de diferença entre a hora 1 e a hora observada.
- Englobam a proporção média de glicemia com valor 1.0, NÃO trazem evidências de diferença entre a hora observada e a hora 1.

A Tabela 8 apresenta a quantidade de voluntários que atingiram valores de glicemia compatíveis à hipoglicemia (70 mg/dL), de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, em cada um dos experimentos. Também foi contabilizado o número de noites, do total de noites analisadas, que esse fato ocorreu. Observa-se que o maior número de ocorrências de hipoglicemias, foi no EPTN, seguido pelo ECHO.

Tabela 8 – Caracterização das Hipoglicemias por experimento

Experimentos	n total	% total	n por noite de experimento		
			1 noite	2 noites	3 noites
EC1	6	42%	4	2	-
EPTN	9	64%	4	4	1
EC2	6	42%	3	2	1
ECHO	7	50%	5	1	1

Nota: EC1= Experimento Controle 1, EPTN = Experimento com Proteína, EC2 = Experimento Controle 2, ECHO=Experimento com Carboidrato. n= Número de voluntários que apresentaram hipoglicemia, % = Porcentagem de voluntários que apresentaram hipoglicemia.

8.DISSCUSSÃO

A maioria da população do presente estudo foi recrutada no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital das Clínicas De Ribeirão Preto, que é um Hospital de nível terciário, e presta assistência a pacientes de alta complexidade. Então, buscamos adequar a amostra, dentro das possibilidades, tornando-a mais homogênea possível, sendo constituída por adultos jovens que não apresentavam doenças graves associadas ao DM 1.

Para avaliação do consumo alimentar foi utilizado o Registro alimentar, método que recolhe informações sobre a ingestão atual de um indivíduo ou de um grupo populacional (BYERS, T., 1994). O objetivo foi monitorar a alimentação de cada voluntário, evitando a possibilidade de alterações de seus hábitos alimentares durante a coleta, era importante que os voluntários mantivessem suas rotinas alimentares durante este período. Esclarecemos que a única alteração ocorrida foi no período noturno, estabelecida nos métodos da pesquisa, cumprindo a demanda de cada Experimento realizado. Os resultados apresentados na Tabela 4, que compararam os 3 Registros Alimentares preenchidos por cada voluntário, durante os experimentos solicitados (EPTN, EC2 e ECHO), confirmaram esses cuidados, visto que não

trouxeram valores de p significativos, ou seja, não mostraram diferenças significativas entre os macronutrientes que foram analisados durante o período da coleta de dados.

Analisando os dados relacionados à suplementação de proteína, destacamos um trabalho que ofereceu refeições completas no café da manhã, para crianças de 8 a 17 anos, em uso de insulina, no entanto, ajustes na insulinoterapia dos voluntários foram realizados quando necessário, para atingir uma faixa-alvo determinada. Foram oferecidas refeições: Hipoproteica e Hipogordurosa, Hiperproteica e Hipogordurosa, Hipoproteica e Hipergordurosa e Hiperproteica e Hipergordurosa. A refeição denominada Hiperproteica e Hipergordurosa, foi composta por 40 g de proteína providas de leite desnatado, ovos, e um isolado proteico associada a 30g de carboidratos e a 35g de gordura (SMART C.E.M et al, 2013).

Essa combinação resultou em maiores níveis de glicemia, nos tempos de 3 a 5 horas após a ingestão, em comparação com outras refeições. Além do que, as refeições contendo maiores quantidade de proteína, resultaram em redução do risco de hipoglicemia (SMART C.E.M et al, 2013).

Um outro estudo suplementou WHEY isolado em pacientes diabéticos tipo 1, com idades de 7 a 40 anos, mantendo os voluntários sem uso de insulina durante o estudo. Foram utilizadas bebidas que continham 150 ml de água, e quantidades pré-determinadas de whey: 0 g (controle), 12.5g, 25g, 50g, 75g e 100g. Como resultado obtido, notou-se que apenas doses maiores ou iguais a 75 g de whey, resultaram em níveis glicêmicos mais baixos (1 a 2 horas pós-prandial), porém, tiveram um aumento significativo na glicemia pós-prandial, de 3 a 5 horas após sua ingestão, e sustentaram esses níveis. (PATERSON, M.A. et al, 2016)

Ao comparar o presente estudo aos achados na literatura, considerando a dose proteica oferecida, o aumento das médias de glicemia não foi evidenciado. O presente estudo não demonstrou aumento e nem sustentação da glicemia após ingestão média de 36g de suplemento proteico isolado, e sim uma queda da média glicêmica no EPTN, verificada principalmente no período tardio conforme demonstrado na Figura 5. Porém, devemos nos atentar ao fato de que ao buscar na literatura artigos sobre o impacto da proteína na glicemia, encontramos alguns que associam a proteína aos demais macronutrientes (gordura e carboidrato), analisando o efeito desse macronutriente como um componente de refeições mistas, e outros estudos, em menor número,

trazem a proteína como suplementação isolada, mas principalmente na forma de Whey (SMART C.E.M et al, 2013, PATERSON, M.A. et al, 2016).

Então, até o presente momento, não encontramos na literatura estudos que avaliaram a resposta glicêmica em adultos portadores de DM1 com suplementação proteica utilizando caseína, e seu desfecho na glicemia noturna tardia.

A caseína, proteína utilizada no presente estudo, diferencia-se do whey principalmente pela velocidade de absorção, pois é uma proteína de absorção mais lenta (BOIRIE, Y. et al, 1997; HARAGUCHI, F.K. et al, 2006).

Apesar disso, as respostas glicêmicas dos voluntários do presente estudo, resultaram em períodos de glicemia abaixo de 70 mg/dL, conforme demonstrado na Figura 4, tanto nas primeiras 3 horas após sua ingestão, quanto após esse tempo, para os diferentes experimentos. E conforme observado na Tabela 7, as quedas das médias glicêmicas no EPTN foram significativas no período de 3 a 5 horas hora após a ingestão.

Ainda sobre a suplementação de caseína, uma revisão analisou como a gordura e a proteína de uma refeição impactam a resposta glicêmica pós-prandial em pacientes com DM1 (PATERSON, M. A. et al.2015). Nos resultados, foi encontrado que a adição de ≥ 28 g de proteína a uma refeição mista (com outros macronutrientes) ou o consumo ≥ 75 g de proteína isolada provavelmente resultaria em hiperglicemia pós-prandial sustentada, começando no período pós-prandial de 2 a 3 horas e continuando além de 5 horas, contradizendo também os achados deste trabalho (WINIGER, G. et al ,1995 ; PETERS, A.L.; DAVIDSON, M.B , 1993 ; SMART, C.E.M. et al., 2013).

Dessa forma, as quedas de glicemia ao longo das horas, associadas ao fato de que o experimento EPTN foi o que mais resultou em episódios de hipoglicemia de acordo com o observado na Tabela 8, contrapõem a hipótese do presente estudo, que acreditava que a proteína aumentaria a glicemia tardiamente, e portanto, possibilitaria a diminuição do número de hipoglicemias.

Ao analisar esses resultados, é importante observar que nosso estudo adotou para a conversão de proteína em glicose, a máxima porcentagem trazida na literatura, de 60% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009). No entanto, um estudo realizado em indivíduos não diabéticos mostrou uma conversão diferente, na qual após indivíduos saudáveis ingerirem 50 g de proteína, em forma de queijo cottage, apenas

10 g de glicose apareceram na circulação, isso equivale a 1 g de glicose produzida a partir de cada 5 g de proteína (KHAN, M.A. et al,1992).

Tal porcentagem de conversão também foi evidenciada no estudo de Paterson et al.,2016, realizado em indivíduos diabéticos, o qual indicou que valores entre 75 e 100 g de proteína isolada, podem produzir respostas glicêmicas tardias semelhantes às de 15 e 20 g de glicose. O fator de conversão sinalizado por ambos estudos, indica na prática uma porcentagem bem menor de conversão da proteína (20%), comparada ao Manual de Carboidratos (35 a 60%) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009).

Consequentemente, levando em conta os resultados do presente estudo e as informações apresentadas anteriormente, acreditamos que a proteína, quando oferecida isoladamente, pode necessitar de uma quantidade maior para ter um efeito na glicemia pós-prandial, atentando-se também ao fato de que a quantidade de glicose no EPTN pode ter sido inferior ao do ECHO, devido às variações de informação sobre sua conversão.

Considerando a suplementação de glicose, Paterson et al., 2016, avaliando a ingestão de 20 g de glicose de maneira isolada encontrou aumento da glicemia pós-prandial dos voluntários, atingindo o pico na 1ª hora, apresentando valores maiores aos condizentes com a hipoglicemia (70 mg/dL), e sustentando esses valores por 5 horas de avaliação.

Contrastando com o resultado do presente estudo, no qual, além de haver queda dos valores de glicemia, as menores médias foram observadas no ECHO, de acordo com o exposto na Figura 5, quando avaliadas ao longo do tempo, a partir da hora 2. Além disso, episódios de hipoglicemia também ocorreram, conforme observado na Figura 4, ainda que a quantidade média de glicose ofertada tenha sido semelhante com a encontrada na literatura.

Levando em consideração a resposta da glicemia frente a suplementação da glicose, ao longo das horas avaliadas, podemos dizer que o presente estudo está de acordo com outros achados da literatura, os quais trazem que o carboidrato é o nutriente que mais afeta a glicemia pós-prandial, sendo que em média 15 gramas de carboidrato aumentam a glicemia em 40 a 50 mg/dL, no entanto, sua ação pode variar de 15 minutos à 2 horas, podendo haver após esse tempo, queda da glicemia (FRANZ,

M.J. et al, 2010; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017b; SHEARD, N. F. et al, 2004).

Quando observamos os experimentos Controles (EC1 e EC2), nos quais não foi realizada intervenção, constatamos que não houve diferenças significativas de glicemia quando comparamos esses Experimentos entre si, conforme resultado da Tabela 6, e nem ao longo das horas avaliadas. Embora uma variação de glicemia ao longo do tempo tenha sido demonstrada para esses dois Experimentos Controles na Figura 6, e de alguns voluntários apresentarem episódios de hipoglicemia nesses experimentos, conforme constatado pela Figura 4, que trouxe as médias de glicemia para cada Experimento, ambos demonstraram tendências a maiores valores de glicemia, e menos episódios de hipoglicemia.

Uma hipótese que pode ser sugerida frente a esse resultado, é a de que em indivíduos com DM1, os tecidos e o metabolismo apresentam comportamento catabólico devido à falta da produção de insulina. Esse fato, associado a um período prologando sem ingestão de alimentos (contando como última refeição o jantar), como foi o caso dos nossos voluntários, pode promover alteração da gliconeogênese no fígado, e com o catabolismo de proteínas corporais, manter os níveis de glicemia mais altos (DEVLIN, T.M.,2006; KAHN, C.R. et al., 2005).

Salientamos que no presente estudo, os voluntários mantiveram seus esquemas de insulina conforme prescrição médica, com a solicitação da pesquisadora para que não ocorressem ajustes das doses de insulina frente aos momentos de suplementação, fato esse que foi garantido por todos os voluntários.

É importante destacar também, em relação ao aparelho de monitoramento contínuo da glicemia utilizado neste estudo, que apesar de ser tecnologia avançada e de sua alta eficácia clínica demonstrada na literatura, o mesmo não está isento de críticas frente os resultados glicêmicos medidos, mesmo reconhecendo seus benefícios na rotina de monitoramento da glicemia para pacientes com DM1 (FONSECA, V.A. et al, 2016; REDDY, M. et al, 2018; GIL-IBÁÑEZ, M.T.; AISPURU, G.R, 2019 ; BAILEY, T. et al , 2018).

9. CONCLUSÃO

Após todas as análises, levando em conta as respostas glicêmicas observadas nos 4 experimentos realizados, não podemos afirmar que isoladamente, para a quantidade utilizada, a caseína teve um efeito protetor no desenvolvimento de hipoglicemia noturna. É possível que esse fato seja explicado através de indícios na literatura de que a suplementação proteica isolada demanda uma quantidade substancialmente maior para que haja um impacto na glicemia pós-prandial.

A partir das evidências apresentadas neste estudo sugere-se a necessidade de novos estudos com utilização de métodos de monitoramento glicêmico mais sensíveis e delineamento de experimentos manejando tanto a quantidade de proteína isolada como a combinada com outros macronutrientes numa composição de alimentos e preparações que se aproximam da rotina alimentar dos pacientes DM1.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes. **Diabetes care**, v. 40, n. Supplement 1, p. S11-S24, 2017a.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. 4. Lifestyle management. **Diabetes Care**. v. 40, n. Supplement 1, p. S33-43., 2017b.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**. V.40 , n. Supplement 1 p .S1-131, 2017c.

BAILEY, T. et al. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 17, n. 11, p. 787-794, 2015.

BAJAJ, S., et al. BE-SMART (Basal Early Strategies to Maximize HbA1c Reduction with Oral Therapy): Expert Opinion. **Diabetes Therapy**, p. 1-16, 2019.

BANARER, S.; CRYER, P.E. Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia. **Diabetes**, v. 52, n. 5, p. 1195-1203, 2003.

BELL, K.J. et al. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. **Diabetes care**, v. 38, n. 6, p. 1008-1015, 2015.

BOIRIE, Y. et al. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 94, n. 26, p. 14930-14935, 1997.

BYERS, T. Dietary assessment resource manual. **J Nutr**, v. 124, p. 2245S-2317S, 1994.

CALLIARI L.E.P, Noronha R.M. Diabete melito: fisiopatologia, diagnostico e tratamento. In: Damiani D. **Endocrinologia na Pratica Pediatrica**. 3 ed. Sao Paulo: Manole; 2016.

CHIANG J.L. et al. Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, 37(7):2034-54. 2014.

DCCT - 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. **New England journal of medicine**, v. 329, n. 14, p. 977-986, 1993.

DEVLIN, T.M. Textbook of biochemistry: with clinical correlations. **Wiley-liss** 2006.

DYSON, P. A. et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 28, n. 11, p. 1282-1288, 2011.

ESTEVES, C. et al. A Hipoglicemia no Diabético: Controvérsia na Avaliação, à Procura das suas Implicações. **Acta Médica Portuguesa**, v. 25, n. 6, 2012.

FERNANDES, J.R et al. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. **Diabetes research and clinical practice**, v. 117, p. 48-54, 2016.

FONSECA, V.A. et al. Continuous glucose monitoring: a consensus conference of the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. **Endocrine Practice**, v. 22, n. 8, p. 1008-1021, 2016.

FRANCO, L.J. ; PASSOS, A.D.C. **Fundamentos de epidemiologia**. 2005.

FRANZ, M.J. et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 110, n. 12, p. 1852-1889, 2010.

FREIRE,P. Pedagogia da Autonomia: Saberes necessários a prática educativa. Ed. **Paz e Terra**, 1997

GARCÍA-LÓPEZ, J.M.et al. Should the amounts of fat and protein be taken into consideration to calculate the lunch prandial insulin bolus? Results from a randomized crossover trial. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 15, n. 2, p. 166-171, 2013.

GIL-IBÁÑEZ,M.T ; AISPURU,G.R. Análisis de coste-efectividad de control glucémico con FreeStyle Libre® en pacientes diabéticos tipo 1 en atención primaria de salud de Burgos. **Enfermería Clínica**, 2019.

HARAGUCHI, F.K. et al. Proteínas do soro do leite: composição, propriedades nutricionais, aplicações no esporte e benefícios para a saúde humana. **Rev Nutr**, v. 19, n. 4, p. 479-88, 2006.

INSEL, R.A. et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. **Diabetes care**, v. 38, n. 10, p. 1964-1974, 2015.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: **International Diabetes Federation**, 2015.

INZUCCHI, S.E. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **Diabetes Spectrum**, v. 25, n. 3, p. 154-171, 2012.

JOSLIN, E.P ; KAHN, C.R. Joslin's Diabetes Mellitus: Edited by C. Ronald Kahn. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

KHAN, M.A. et al. Glucose appearance rate following protein ingestion in normal subjects. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 11, n. 6, p. 701-706, 1992.

KEMPPAINEN, K.M. et al. Early childhood gut microbiomes show strong geographic differences among subjects at high risk for type 1 diabetes. **Diabetes care**, v. 38, n. 2, p. 329-332, 2015.

LERARIO, A.C. et al. Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of Brazilian Diabetes Society. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 2, n. 1, p. 35, 2010.

MAIA, F.F.R.; ARAÚJO, L.R. Acurácia, utilidade e complicações da monitorização subcutânea contínua da glicose (CGMS) em pacientes pediátricos com diabetes tipo 1. **J Pediatr**, v. 81, p. 293-297, 2005.

MANUAL OFICIAL DE CONTAGEM DE CARBOIDRATOS REGIONAL / SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Departamento de Nutrição. – Rio de Janeiro : Dois C: **Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2009 .

DE NUTRIÇÃO, MANUAL. Plano alimentar e Diabetes Mellitus Tipo 1.2013.

MCAULAY, V.; DEARY, I. J.; FRIER, B. M. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 18, n. 9, p. 690-705, 2001.

MCKEOWN, N.M., et al. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. **Diabetes care**, v. 27, n. 2, p. 538-546, 2004.

MORAES, S.A. et al. Prevalência de diabetes mellitus e identificação de fatores associados em adultos residentes em área urbana de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2006: Projeto OBEDIARP. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, p. 929-941, 2010.

NERY, M. Hipoglicemia como fator complicador no tratamento do diabetes melito tipo 1:[revisão]. **Arq. bras. endocrinol. metab**, v. 52, n. 2, p. 288-298, 2008.

PADOVANI, R.M. et al. Dietary reference intakes: application of tables in nutritional studies. **Revista de Nutrição**, v. 19, n. 6, p. 741-760, 2006.

PATERSON, M. A. et al. Influence of dietary protein on postprandial blood glucose levels in individuals with type 1 diabetes mellitus using intensive insulin therapy. **Diabetic Medicine**, v. 33, n. 5, p. 592-598, 2016.

PATERSON, M. A. et al. The role of dietary protein and fat in glycaemic control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management. **Current diabetes reports**, v. 15, n. 9, p. 61, 2015.

PETERS, A.L.; DAVIDSON, M.B. Protein and fat effects on glucose responses and insulin requirements in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. **The American journal of clinical nutrition**, v. 58, n. 4, p. 555-560, 1993.

RABASA-LHORET, R. et al. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. **Diabetes Care**, v. 22, n. 5, p. 667-673, 1999.

RCORE, T.E.A.M. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org>, 2016.

REDDY, M. et al. Switching from flash glucose monitoring to continuous glucose monitoring on hypoglycemia in adults with type 1 diabetes at high hypoglycemia risk: the extension phase of the I HART CGM study. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 20, n. 11, p. 751-757, 2018.

RICKHEIM, P.L. et al. Assessment of group versus individual diabetes education: a randomized study. **Diabetes care**, v. 25, n. 2, p. 269-274, 2002.

ROGLIC, G., et al. WHO Global report on diabetes: A summary. **International Journal of Noncommunicable Diseases**, v. 1, n. 1, p. 3, 2016.

SHEARD, N. F. et al. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes. **Diabetes care**, v. 27, n. 9, p. 2266-2271, 2004.

SKYLER, J.S. et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. **Diabetes**, v. 66, n. 2, p. 241-255, 2017.

SAS INSTITUTE. **SAS user's guide: statistics**. Sas Inst, 1985.

SMART, C.E.M. et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. **Diabetes Care**, v. 36, n. 12, p. 3897-3902, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes** (2017-2018). 2017.

TEDDY STUDY GROUP et al. The environmental determinants of diabetes in the young (TEDDY) study. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1150, p. 1, 2008.

WHEELER, M.L. et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. **Diabetes care**, v. 35, n. 2, p. 434-445, 2012.

WINIGER, G. et al. Protein content of the evening meal and nocturnal plasma glucose regulation in type-I diabetic subjects. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 44, n. 3, p. 101-104, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint FAO/WHO Expert Consultation. **Technical Report Series** 916. Geneva: WHO; 2003.

11. APÊNDICES

Apêndice 1 – Parecer Comitê de Ética e Pesquisa

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE MÓDULO PROTEICO NA GLICEMIA PÓS PRANDIAL TARDIA EM ADULTOS COM DIABETES MELLITUS TIPO

Pesquisador: LOIANE SARTORI OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 68074517.8.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.664.516

Apresentação do Projeto:

Trata-se de Emenda ao projeto de pesquisa conforme carta datada de 03 de maio de 2018.

Objetivo da Pesquisa:

Não modificado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não modificado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Justificativa da Emenda:

1. O recrutamento dos participantes será realizado no Ambulatório de Endocrinologia Diabética (END) e através de cartazes divulgados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, e a coleta de dados será realizada no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – HCRP.

2. Atualização de cronograma

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos da emenda:

- Loiane_ProjetoDM1_Versao3_07_05_18.pdf;

- Cartaz_CEP_versao3_data03_05_2018.pdf;

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.064.516

- Relatório parcial_CEP_versao3_data03_05_2018.pdf;
- Carta_ao_CEP_versao3_data03_05_2018.pdf.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP analisou e aprovou a Emenda referente à inclusão de cartazes de divulgação da pesquisa e atualização de cronograma, bem como o Projeto de pesquisa Versão 03 - 07.05.2018. O CEP tomou ciência do relatório parcial.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1110516_E1.pdf	07/05/2018 14:44:36		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Loiane_ProjetoDM1_Versao3_07_05_18.pdf	07/05/2018 14:43:48	LOIANE SARTORI OLIVEIRA	Aceito
Outros	Cartaz_CEP_versao3_data03_05_2018.pdf	03/05/2018 13:59:12	LOIANE SARTORI OLIVEIRA	Aceito
Outros	Relatorio parcial_CEP_versao3_data03_05_2018.pdf	03/05/2018 13:58:00	LOIANE SARTORI OLIVEIRA	Aceito
Outros	Carta_ao_CEP_versao3_data03_05_2018.pdf	03/05/2018 13:57:17	LOIANE SARTORI OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Nova_versao.pdf	07/06/2017 17:04:54	LOIANE SARTORI OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Loiane_novaversao.pdf	07/06/2017 17:00:26	LOIANE SARTORI OLIVEIRA	Aceito
Outros	CARTA_DE_ADEQUACAO.pdf	07/06/2017 16:53:44	LOIANE SARTORI OLIVEIRA	Aceito
Outros	termo_de_acordo.pdf	09/05/2017 10:13:37	LOIANE SARTORI OLIVEIRA	Aceito
Orçamento	Orcamento_aprovado.pdf	09/05/2017 10:05:50	LOIANE SARTORI OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	08/05/2017 10:39:19	LOIANE SARTORI OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_Mestrado_Loiane.pdf	05/05/2017 12:47:12	LOIANE SARTORI OLIVEIRA	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.664.516

Investigador	Projeto_Mestrado_Loiane.pdf	05/05/2017 12:47:12	LOIANE SARTORI OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_LOIANE.pdf	05/05/2017 12:46:11	LOIANE SARTORI OLIVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 21 de Maio de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO
PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Tel: 3602-1000

1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(de acordo com a Resolução CNS 466/12 do Conselho Nacional de Saúde)

TÍTULO DO PROJETO: "Avaliação dos efeitos da suplementação de módulo Proteico na glicemia pós prandial tardia em adultos com Diabetes Mellitus Tipo 1"

Responsável: Loiane Sartori Oliveira

Contato dos Pesquisadores Responsáveis:

Av. Bandeirantes 3900, CEP 14049-900 Ribeirão Preto/SP, Tel: (16) 3315-3367/ (16) 99147-7140

Supervisor: Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro

E-mail: navarro@fmrp.usp.br ou loiane.oliveira@usp.br

Você está sendo convidado a participar de um trabalho de pesquisa que será desenvolvido pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

1 Justificativa e Objetivo da Pesquisa

O efeito da proteína sozinha na glicemia medida após as refeições em pacientes diabéticos, como tentativa de diminuir sintomas de hipoglicemia noturna, ainda é um assunto pouco explorado nas pesquisas dessa área.

Diante das pesquisas já realizadas, é possível observar que esse nutriente promove alterações importantes e que dependendo da dose oferecida, pode ser parecido com os efeitos da glicose (açúcar), com resposta glicêmica significativamente diferente, na glicemia tardia de pacientes diabéticos tipo 1, podendo contribuir de maneira positiva para evitar hipoglicemias noturnas nesses pacientes.

Nessa pesquisa, avaliaremos a suplementação de uma proteína específica e de glicose, utilizando-se doses ajustadas, por 3 dias consecutivos e com intervalo de 3 dias entre cada uma, na glicemia pós-prandial de diabéticos tipo 1, em monitorização contínua de glicose.

2 Participação

Esta pesquisa será realizada com pacientes do ambulatório de Endocrinologia Diabética do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP) e, se necessário, com pacientes do Centro Saúde Escola.

Como participante desse estudo, você comparecerá a 3 encontros presenciais no total, realizados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, em local previamente informado:

No **primeiro encontro**, será realizada a leitura e assinatura desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, medida do peso, altura, da quantidade de gordura do corpo, coleta de sangue. Após, será entregue a quantidade de açúcar a ser consumido e o formulário para preenchimento da história alimentar. Neste momento também será instalado o aparelho de monitoramento constante de glicemia que deverá ser utilizado durante 14 dias.

Após 7 dias, será realizado o **segundo encontro**, onde recolheremos o formulário da história alimentar já preenchido, e será entregue um novo, além disso, também entregaremos a quantidade de proteína a ser consumida.

Por fim, também após 7 dias, faremos o **terceiro e último encontro**, onde será recolhido o formulário da história alimentar e ocorrerá a finalização das atividades.

3 Risco

Como o experimento será realizado com fonte de proteína, já ingerida presente em sua alimentação nos alimentos como leite e derivados, o mesmo não oferecerá risco a sua saúde.

Ao mesmo tempo os procedimentos de coleta de sangue e uso de equipamentos de monitorização da glicemia são rotineiros na prática do seu tratamento, e também não trarão riscos a saúde como consequência.

4 Ressarcimento

O senhor (a) poderá receber auxílio financeiro para despesas relacionadas ao projeto, como auxílio para alimentação nos dias que virá realizar os exames em jejum e auxílio para transporte.

5 Desistência

Sua participação neste estudo é completamente voluntária, você tem a liberdade de recusar ou interromper sua participação a qualquer momento, sem se prejudicar com essa decisão.

Em caso de decisão de interromper sua participação no estudo, a pesquisadora responsável deve ser comunicada imediatamente.

6 Sigilo

O resultado desta pesquisa será tornado público seja ele favorável ou não, em forma de relatório de pesquisa, ou artigos relacionados ao conhecimento das especialidades, mas há garantia que sua identidade será sempre mantida em sigilo.

Os números de telefone dos responsáveis estão à disposição para esclarecimento de dúvidas ou reclamações referente ao estudo.

Pesquisadora responsável: Loiane Sartori Oliveira Telefone: (16) 99147-7140 (24 horas)

Você terá direito a uma via deste termo de consentimento devidamente assinado e rubricado em todas as páginas, podendo entrar em contato com a pesquisadora responsável caso haja alguma dúvida relacionada à sua participação na pesquisa a qualquer momento.

Nome do participante: _____

assinatura: _____ data: _____

Nome da pesquisadora: Loiane Sartori Oliveira

assinatura: _____ data: _____

Para dúvidas éticas:

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto. Telefone: (16) 3602-2228 (das 8:00 às 17:00 horas)

Apêndice 3 - Calendário do cronograma do projeto

NOME DO VOLUNTÁRIO:

CALENDÁRIO DA PESQUISA														
D A T A	1º DIA	2º DIA	3º DIA	4º DIA	5º DIA	6º DIA	7º DIA	8º DIA	9º DIA	10º DIA	11º DIA	12º DIA	13º DIA	14º DIA
			Ingerir a Proteína - 22 horas						Ingerir o Carboidrato - 22 horas					
							Encontro 2							
	Encontro 1			Preencher Registro Alimentar			Preencher Registro Alimentar			Preencher Registro Alimentar				Encontro 3
	Anotar horário em que ingeriu		Horário:	Horário:	Horário:	Anotar horário em que ingeriu			Horário:	Horário:	Horário:			

***NOS DIAS DE SUPLEMENTAÇÃO:** EVITE QUALQUER ALIMENTO (COMIDA OU BEBIDA) APÓS A INGESTÃO DA PROTEÍNA E DO CARBOIDRATO, ATÉ O PERÍODO DAS 06H DA MANHÃ DO OUTRO DIA.

CASO TENHA QUE INGERIR ALGUM ALIMENTO NESSE PERÍODO CITADO, A PESQUISADORA DEVE SER AVISADA (ANOTE O ALIMENTO, O HORÁRIO E O DIA)

Não perca essa folha, pois ela deverá ser devolvida à pesquisadora no Encontro 3.

Apêndice 4 – Composição dos macronutrientes de cada voluntário, segundo Experimentos do estudo

Registro alimentar				
Voluntário	Energia (kcal)	Proteína (g)	Carboidrato (g)	Lipídeos(g)
1	1312 (143,7)	71(5,5)	161(14,2)	43(17,1)
2	2220(206,2)	89(18,1)	286(45,5)	70(15,1)
3	2173(655,6)	73(27,9)	275(73,2)	87(30,3)
4	2029(254)	78(7,6)	207(24,4)	98(29,4)
5	2376 (723,9)	104(33,3)	321(139,4)	75(33,2)
6	1808(451,1)	71(11)	262(79,3)	53(16)
7	1264(306,7)	78(33,4)	143(22,4)	42(10,3)
8	1706(219)	74(12,8)	239(23,4)	50(11,8)
9	984(168,6)	43(6,7)	148(30,2)	24(8,4)
10	1800(250)	95(34)	211(69,3)	64(29,5)
11	1665(95)	112(45)	208(28)	43(10)
13	2239(457,3)	142(42,9)	267(20,7)	67(30,4)
14	1039(144,1)	60(13,8)	116(18,8)	37(3,24)

Nota: O voluntário 12 não preencheu nenhum dia de registro alimentar.

Apêndice 5 – Análise exploratória individual dos valores de glicemia por experimento

ID	Experimento	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão	n
1	EC1	60	140,5	139,6	219	29,95	48
	EPTN	96	168,5	168,8	250	43,27	72
	EC2	81	168,5	166,8	237	38,2	72
	ECHO	104	143	150,6	255	39,60	72
2	EC1	58	387	334,8	500	139,24	48
	EPTN	40	107	154,2	397	115,03	72
	EC2	65	237	226,8	458	113,91	72
	ECHO	62	218	208,6	480	104,64	72
3	EC1	40	99	101	163	34,52	48
	EPTN	76	153	146,1	227	49,06	72
	EC2	126	208	209,9	288	42,72	72
	ECHO	72	138,5	141,8	235	39,04	72
4	EC1	137	233	234,8	359	67,02	48
	EPTN	73	216,5	223,7	410	83,62	72
	EC2	93	193,5	194,8	310	62,75	72
	ECHO	129	232	217,7	295	44,82	72
5	EC1	74	143	145,7	236	33,62	48
	EPTN	40	47	48,68	73	7,98	72
	EC2	40	83	94,79	276	48,93	72
	ECHO	40	49,5	51,04	75	10,54	24
6	EC1	161	235	242,1	333	44,94	48
	EPTN	63	189	181,8	346	69,85	72
	EC2	61	185,5	180,2	334	78,04	72

	ECHO	79	136	136,2	189	29,65	72
7	EC1	74	191,5	177,7	273	61,51	48
	EPTN	88	146,5	162,9	274	45,40	72
	EC2	107	195	184,9	247	44,22	72
	ECHO	43	206	199	298	70,34	72
8	EC1	40	103	113,4	222	48,11	48
	EPTN	72	128,5	144,8	243	47,28	72
	EC2	54	151,5	152,9	258	47,27	72
	ECHO	50	172	155,3	237	57,18	72
9	EC1	60	140,5	139,6	219	29,95	48
	EPTN	96	168,5	168,8	250	43,27	72
	EC2	81	188	180,6	237	41,01	60
	ECHO	104	143	150,6	255	39,60	72
10	EC1	40	88	85,65	139	30,36	48
	EPTN	44	115,5	114,1	214	52,57	72
	EC2	66	142	131,3	172	30,00	72
	ECHO	40	59,5	76,92	236	45,99	72
11	EC1	40	113	117,8	216	64,32	48
	EPTN	48	93	140,8	395	98,48	72
	EC2	40	129,5	137,3	263	66,46	72
	ECHO	75	198,5	184,8	241	42,78	72
12	EC1	42	140,5	161,4	313	84,99	48
	EPTN	222	322	321,3	410	57,16	72
13	EC1	67	254	238,2	309	54,55	48
	EPTN	56	183	160	228	50,48	72
	EC2	40	98,5	113,2	249	60,75	72

	ECHO	40	54,5	72,98	215	47,33	48
14	EC1	57	154	141,2	213	43,44	48
	EPTN	50	86,5	95,4	159	33,62	72
	EC2	59	132,5	124,5	295	43,60	72
	ECHO	46	129,5	129	202	43,58	72

Nota:. São apresentados os valores mínimos, mediana, média e valor máximo da glicemia em mg/dL , individualmente,experimento analisado. O aparelho utilizado para monitoramento de glicemia varia entre valor mínimo 40mg/dL e máximo 500mg/dL.