

# Impacto de las proteínas, las grasas y la fibra sobre la glucemia posprandial tardía en personas con diabetes mellitus tipo 1

## Impact of protein, fat and fiber on late postprandial glycemia in people with type 1 diabetes mellitus

Natalia Presner<sup>1</sup>, Carlos González Infantino<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** alcanzar un adecuado control glucémico posprandial aún constituye un desafío para muchas personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). El conteo de hidratos de carbono permitió mejorar las excursiones glucémicas posprandiales inmediatas a la ingesta, pero hay evidencia que señala que otros macronutrientes, como grasas y proteínas, podrían tener un efecto significativo sobre la glucemia posprandial tardía.

**Objetivos:** describir el impacto de las proteínas, las grasas y la fibra sobre la glucemia posprandial tardía en personas con DM1 en tratamiento con insulina multidosis y conteo de hidratos de carbono.

**Materiales y métodos:** se analizaron 855 registros alimentarios y glucémicos de 65 personas adultas. Se vincularon variables nutricionales con la respuesta glucémica posprandial tardía. Se aplicaron modelos univariados y multivariados de regresión lineal para "incremento de glucemia >70 mg/dl". Se utilizó un nivel de significancia de 0,05.

**Resultados:** el consumo de >12,5 g de proteínas constituyó un factor predictor de casi el doble de riesgo de incremento de la glucemia posprandial tardía >70 mg (p=0,003). La presencia de >20 g de grasa mostró más riesgo de hiperglucemia posprandial tardía, sin alcanzar significancia estadística (p=0,065). La ingesta de fibra estuvo por debajo de las recomendaciones. Cuando se consumieron >6 g por comida, se comprobó un 42% menos de probabilidad de aumento de la glucemia posprandial tardía >70 mg/dl (p=0,017).

**Conclusiones:** la ingesta de >6 g de fibra por comida mostró un 42% menos de probabilidad de aumento de la glucemia posprandial tardía >70 mg/dl. La ingesta de >12,5 g de proteínas demostró ser un predictor de riesgo de aumento de la glucemia posprandial tardía >70 mg/dl. La educación nutricional debe ser una estrategia terapéutica de primer nivel para mejorar las elecciones alimentarias.

**Palabras clave:** proteínas; grasas; fibra; hiperglucemia tardía.

### ABSTRACT

**Introduction:** achieving adequate postprandial glycemic control is still a challenge for many people with type 1 diabetes mellitus (T1DM). Carbohydrate counting improved immediate postprandial glycemic excursions, but there is evidence that other macronutrients, such as fats and proteins, could have a significant effect on late postprandial glycemia.

**Objectives:** to describe the impact of protein, fat and fiber on late postprandial glycemia in people with T1DM on treatment with multidose insulin and carbohydrate counting.

**Materials and methods:** 855 food and glycemic records of 65 adults were analyzed. Nutritional variables were linked to late postprandial glycemic response. Univariate and multivariate linear regression models were applied for: "blood glucose increase >70 mg/dl". A significance level of 0.05 was used.

**Results:** consumption of >12.5 g of protein was a predictor of almost double the risk of increased late postprandial glycemia >70 mg (p=0.003). The presence of >20 g of fat showed a greater risk of late postprandial hyperglycemia, without reaching statistical significance (p=0.065). Fiber intake was below recommendations. When >6 g per meal was consumed, there was a 42% lower probability of an increase in late postprandial blood glucose >70 mg/dl (p=0.017).

**Conclusions:** intake of >6 g of fiber per meal showed a 42% lower probability of increasing late postprandial blood glucose >70 mg/dl. Intake of >12.5 g of protein was shown to be a risk predictor of increased late postprandial blood glucose >70 mg/dl. Nutritional education should be a first-level therapeutic strategy to improve food choices.

**Key words:** proteins; fats; fiber; late hyperglycemia.

- <sup>1</sup> Lic. en Nutrición, Universidad de Buenos Aires (UBA), Dra. en Disciplinas de Ciencias de la Salud (UBA), División Nutrición, Hospital de Clínica José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>2</sup> Médico especialista en Nutrición, División Nutrición, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Natalia Presner  
E-mail: nataliapresner@yahoo.com.ar  
Fecha de trabajo recibido: 21/2/24  
Fecha de trabajo aceptado: 5/5/24

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la deficiencia insulínica endógena y la hiperglucemia crónica. Su manejo requiere administrar insulina para un óptimo control glucémico y para no incrementar el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares.

La velocidad, amplitud y/o extensión de las excursiones glucémicas posingesta son importantes factores predictores de desarrollo y progresión de complicaciones crónicas de la enfermedad<sup>1,2</sup>, por lo tanto, constituyen un objetivo terapéutico primordial<sup>3</sup>.

La alimentación es un pilar importante en el tratamiento de la DM. Un reporte de consenso plantea, entre los objetivos dietoterápicos, que en las personas con DM se deben promover patrones alimentarios saludables, enfatizando la variedad de alimentos densos en nutrientes, en porciones de tamaños adecuados<sup>4</sup>.

Específicamente, en cuanto a la recomendación de fibra, se sugiere que las personas con DM consuman al menos la cantidad recomendada para la población general, que es un mínimo de 14 g de fibra cada 1000 kcal o 25 g/día<sup>4</sup>.

Debido a que los hidratos de carbono (HC) han sido históricamente considerados los principales determinantes de la glucemia posprandial, el conteo de HC (CHC) aún es considerado una estrategia *gold standard* de estimación de dosis de insulina prandial para controlar la curva glucémica posingesta inmediata<sup>5</sup>.

Este método asume que solo la cantidad de HC consumida debe tenerse en cuenta para definir la dosis de insulina requerida ante las comidas. A los pacientes se les da libertad dietaria para elegir sus comidas, y se les enseña a que ajusten su bolo prandial según los gramos de HC que han de consumir y la relación HC/insulina (HC/I), que se establece en forma individualizada según cada cuántos gramos de HC ingeridos necesita una unidad de insulina (UI)<sup>6,7,8,9</sup>.

Esta estrategia debe acompañarse siempre de educación alimentaria y nutricional, frecuente

y continua. De lo contrario, la flexibilidad dietaria que caracteriza al CHC podría promover cambios poco convenientes en la composición de la dieta.

A raíz del uso cada vez más difundido de los sistemas de monitoreo continuo de glucosa (MCG)<sup>10</sup>, se observa que muchos individuos que se encuentran en un nivel avanzado del CHC y sin errores aparentes en su aplicación, continúan experimentando eventos hiperglucémicos posprandiales.

Más allá del efecto de los HC ingeridos, las grasas y las proteínas impactan sobre la glucemia a través de una variedad de mecanismos complejos interrelacionados<sup>10,11,12,13,14</sup>. La grasa mostró alterar la insulinosensibilidad, reforzar la producción hepática de glucosa y retrasar el vaciamiento gástrico. Ante la deficiencia de insulina, el aporte incrementado de precursores de glucosa derivados del metabolismo lipídico y la activación de la gluconeogénesis por estimulación de las hormonas de contrarregulación, principalmente el glucagón, serían los mecanismos principales por los cuales aumenta la producción de glucosa, generando hiperglucemia<sup>14,15,16,17,18</sup>.

Las proteínas también influyen en el vaciamiento gástrico; sus aminoácidos derivados incrementan la secreción de glucagón modulando la producción hepática de glucosa<sup>12,13,19</sup> y pueden interferir en la habilidad de la insulina para reprimir la producción endógena de glucosa<sup>13</sup>. Los aminoácidos glucogénicos, además, contribuyen a la gluconeogénesis actuando como sustratos<sup>20</sup>.

En la DM1, además de la pérdida de las células beta, abundante evidencia demuestra una disregulación en la secreción de glucagón, con incremento de esta hormona en ausencia de suficiente insulina, que colabora con la hiperglucemia posprandial. Se han reportado secreciones anormales de glucagón en respuesta a los desafíos orales de glucosa, independientemente del valor de la glucemia<sup>15,21</sup>. Las células beta remanentes podrían ser insuficientes para ejercer acciones paracrinas inhibitorias de la secreción de glucagón, o la célula alfa podría ser refractaria a la señal de insulina o insensible a los altos niveles de glucosa<sup>6,22</sup>.

Desde hace años cada vez más estudios demuestran que, en algunas personas con DM1, las proteínas y las grasas ingeridas en determinada cantidad también pueden influir considerablemente en las excursiones glucémicas posprandiales. En los estudios realizados en personas con DM1 de diferente edad, se evaluó la respuesta glucémica (RG) durante distintos períodos de tiempo, luego de la ingesta de proteínas y/o grasas en variada cantidad y vehiculizada a través de diferentes alimentos o bebidas de prueba, coingeridas o no con HC, y utilizando diferentes tipos de bolos de insulina y patrones de administración. En la mayoría de los estudios se observó que, en algunas personas insulino dependientes, el consumo de proteínas y/o grasas en determinada cantidad producía una hiperglucemia posprandial tardía, generalmente entre 3 a 5 horas o más, posteriores a la ingesta. A raíz de estas observaciones, los autores concluyeron la necesidad de considerar insulina adicional para comidas altas en grasas (AG) y/o altas en proteínas (AP), ya que el bolo prandial de insulina basado solamente en el CHC no sería una estrategia suficiente para mantener un adecuado nivel de glucemia posprandial. También se encontró una alta variabilidad interindividual en las RG, lo que impidió generalizar los resultados<sup>23-46</sup>.

## OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo fue describir el impacto del consumo de proteínas, grasas y fibra de comidas mixtas habituales sobre la glucemia posprandial tardía en personas con DM1 en tratamiento con insulina multidosis y conteo de carbohidratos.

## Población

Participaron del estudio personas mayores de 18 años, de ambos sexos, con DM1 en tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) y CHC que firmaron el consentimiento informado.

Se excluyeron a quienes no firmaron el consentimiento informado, embarazadas, personas con enfermedad celíaca y/o algún otro trastorno que interfiera en la digesto-absorción, que consumieran alguna medicación que altere sus valores de glucemia (excepto insulina), y ciegas o disminuidas visuales.

Dado que la unidad de análisis de este trabajo incluyó los registros alimentarios y glucémicos de los pacientes con el propósito de observar cuánto aumentaba la glucemia luego de la ingesta de una

comida mixta habitual, en la que solo se contemplaban los HC para el ajuste de insulina correspondiente, se excluyeron aquellos registros en los cuales se identificaron los siguientes factores potencialmente confundidores: práctica de actividad física, consumo de alcohol y/o de otros alimentos entre comidas o presencia de hipoglucemias que pudieran generar una hiperglucemia reactiva. De esta manera, únicamente se analizaron aquellos registros de comidas con las siguientes características:

- Glucemia preprandial en rango (entre 70 y 130 mg/dl).
- Que tuvieran detallado tipo, porción y forma de preparación de los alimentos y bebidas consumidos.
- Donde se hayan utilizado únicamente las UI necesarias para cubrir la respuesta glucémica según el CHC y considerando la relación HC/I de cada paciente  $\pm 20\%$ .
- Donde se registrara el valor de glucemia preprandial de la siguiente ingesta, siempre y cuando esta se hubiera realizado dentro de las 3 a 5 horas posteriores. Dicho dato es el que se consideró como glucemia posprandial tardía.

En el caso de los registros alimentarios correspondientes a las cenas, se analizaron aquellos que cumplieran los tres primeros criterios enunciados aquí y que además figurara un valor de glucemia medido de 3 a 5 horas posteriores a dicha comida.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño

Se realizó un estudio prospectivo y observacional, según las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). El protocolo fue evaluado y aprobado por la Dirección de Docencia e Investigación y el Comité de Ética del Hospital de Clínicas José de San Martín.

Se incluyó una muestra consecutiva de personas con DM1 en tratamiento con MDI y CHC, atendidos en la Sección Diabetes Tipo 1 de la División Nutrición del Hospital de Clínicas José de San Martín, durante 3 años, desde enero de 2018 a diciembre de 2020.

A cada paciente se le solicitó que, al concurrir a la consulta, presentara sus registros alimentarios y glucémicos completos, según los criterios previamente detallados.

### Mediciones

Los registros de ingesta de comidas y las mediciones de glucemia los realizó cada paciente en su casa, con su glucómetro habitual. En todos los

casos se utilizaron medidores de glucemia capilar y las marcas de glucómetro utilizadas fueron: Optium Xceed (Abbott), Optium Freestyle (Abbott), OneTouch Mini (Johnson & Johnson), Accucheck Performa (Roche) y Contour TS (Bayer).

El tipo y cantidad de insulina basal fue la prescripta por el médico tratante, y las UI del bolo prandial dependieron exclusivamente de la cantidad de HC consumidos y de la relación HC/I.

Se estableció como glucemia posprandial tardía el dato de glucemia preprandial al inicio de la comida siguiente siempre y cuando esta hubiera sido realizada dentro de las 3 a 5 horas posteriores.

La determinación de la cantidad de HC, proteínas, grasas, fibra y kilocalorías consumidas se llevó a cabo con el Sistema de Análisis y Registro de Alimentos (SARA) versión 1.2.22.

Los puntos de corte para el análisis de las diferentes variables se decidieron según los siguientes criterios:

- Fibra: se decidió utilizar 6 g dado que, si se consumía esa cantidad en cada una de las cuatro comidas del día, se llegaría aproximadamente a los 25 g de fibra recomendados al día<sup>47</sup>.
- Grasas: se estableció en 20 g porque se consideró lo evidenciado en el trabajo de Bell et al.<sup>48</sup>.
- HC: se decidió utilizar 30 g según lo referido en las citas de estudios publicados en relación a este tema<sup>12,29,49</sup>.
- Proteínas: se estableció en 12,5 g debido a que hay evidencia<sup>44</sup> que menciona dicha cantidad.

En el contexto de la consulta se registró el peso y la talla (en balanza con altímetro CAM) y con ello se calculó el índice de masa corporal (IMC). La edad, los años de diagnóstico de la DM, la UI basal y prandial diaria, y la relación HC/I y HbA1c se obtuvieron de la historia clínica de cada paciente. También se constató que en la historia clínica no se mencionara la presencia de gastroparesia como complicación de la DM.

### Tratamiento estadístico de los datos

La descripción de las muestras se realizó mediante mediana y rango intercuartílico (RIC) para variables numéricas debido a distribución no gaussiana de datos, y con porcentaje en el caso de las variables categóricas.

El test de normalidad fue la prueba de Shapiro-Wilks. Para comparar las variables numéricas, se empleó la prueba de Kruskal-Wallis cuando eran más de dos grupos (con post-test de Dunn) y la de

Mann-Whitney cuando eran dos grupos. En las variables categóricas se usó el test de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. En todos los casos se aplicó una significación de 0,05.

Para evaluar los predictores de glucemia posprandial se utilizaron modelos multinivel. Se construyó un modelo de regresión lineal jerárquico para la variable dependiente dicotómica: "incremento de la glucemia >70 mg/dl de la posprandial respecto de la preprandial", con los siguientes predictores dicotomizados:

- HC consumidos (>30 g).
- Proteínas consumidas (> 12,5 g).
- Grasas consumidas (>20 g).
- Fibra consumida (>6 g).
- Relación HC/insulina usada (>10/1).

Los datos se analizaron con el programa RStudio Version 1.4.1106 © 2009-2021. RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL (<http://www.rstudio.com/>).

### RESULTADOS

Se incluyeron 65 pacientes adultos. La descripción de la muestra se presenta en Tabla 1.

Se analizaron 855 registros alimentarios correspondientes a desayunos, almuerzos, meriendas y cenas. La descripción de sus características se presenta en la Tabla 2.

En el 23,5% de los registros se observó una variación glucémica alta (VGA) definida como aquella en la cual la glucemia posprandial tardía había aumentado >70 mg/dl con respecto a la preprandial. En el 76,5% de los registros se detectó variación glucémica esperada (VGE) definida como aquella en la cual la glucemia posprandial tardía había aumentado <70 mg/dl con respecto a la preprandial.

En la Tabla 3 se muestran las características de los registros analizados agrupando desayunos y meriendas, por un lado, y almuerzos y cenas por el otro.

En la Tabla 4 y el Gráfico se comparan las características de los registros alimentarios según presentaran variación glucémica alta o no.

En la Tabla 5 se muestran los resultados del modelo multivariable con los mejores predictores de la variable "incremento de la glucemia >70 mg/dl de la posprandial respecto de la preprandial".

En todos los casos, los resultados se presentan utilizando mediana y RIC para variables numéricas debido a la distribución no gaussiana de los datos.

	<b>n=65</b>
Mediana de edad	37 años
Porcentaje de sexo masculino	36,9%
Mediana de IMC	25,60 kg/m <sup>2</sup>
Mediana de años de diagnóstico de DM	17 años
Mediana de relación HC/I indicada	10 g HC/1 UI
Mediana de HbA1c	8%

IMC: índice de masa corporal; DM: diabetes mellitus; HC: hidratos de carbono; I: insulina; UI: unidades de insulina; HbA1c: hemoglobina glicosilada.

**Tabla 1:** Características de la muestra poblacional.

	<b>Total de registros (n=855)</b>
<b>Mediana de g de macronutrientes:</b>	
. HC	41,43 g
. Proteínas	12,82 g
. Grasas	12,51 g
. Fibra	3,60 g
Porcentaje con variación glucémica alta (>70 mg/dl)	23,5%
Porcentaje de relación HC/I utilizada diferente a la indicada	6,9%

HC: hidratos de carbono; I: insulina.

**Tabla 2:** Características de los registros alimentarios analizados.

	<b>Desayunos y meriendas (n=473)</b>	<b>Almuerzos y cenas (n=382)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Mediana de g de macronutrientes:</b>			
. HC	32,05 g (RIC: 29,2-41,26)	60,05 g (RIC: 44,58-71,51)	<0,001
. Proteínas	8,37 g (RIC: 5,45-10,92)	34,75 g (RIC: 19,35-45,99)	<0,001
. Grasas	4,93 g (RIC: 2,42-9,96)	28,59 g (RIC: 19,55-38,54)	<0,001
. Fibra	1,42 g (RIC: 1-3,36)	6,38 g (RIC: 4,24-8,61)	<0,001
Mediana de kcal aportadas	216,75 kcal (RIC: 159,35-295,05)	600,07 kcal (RIC: 491,37-739,8)	<0,001

HC: hidratos de carbono, Kcal: calorías; RIC: rango intercuartílico.

**Tabla 3:** Características de los registros de las comidas analizadas, agrupados en desayunos y meriendas, y almuerzos y cenas.

	<b>VGE (&lt;70 mg/dl) (n=654)</b>	<b>VGA (&gt;70 mg/dl) (n=201)</b>	<b>Valor de p</b>
Mediana de edad (años)	42 (RIC: 31-59)	50 (RIC: 32-61)	0,010
Mediana de IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,06 (RIC: 21,78-27,49)	26,95 (RIC: 25,09-29,33)	<0,001
<b>Mediana de macronutrientes (g):</b>			
. HC	40,25 (RIC: 30,56-59,66)	48,71 (RIC: 34,16-62,91)	<0,001
. Proteínas	11,07 (RIC: 7,04-30)	16,48 (RIC: 10,08-38,63)	<0,001
. Grasas	10,31 (RIC: 3,12-24,98)	19,48 (RIC: 7,75-32,83)	<0,001
. Fibra	3,44 (RIC: 1,28-6,11)	3,84 (RIC: 1,51-6,84)	0,055

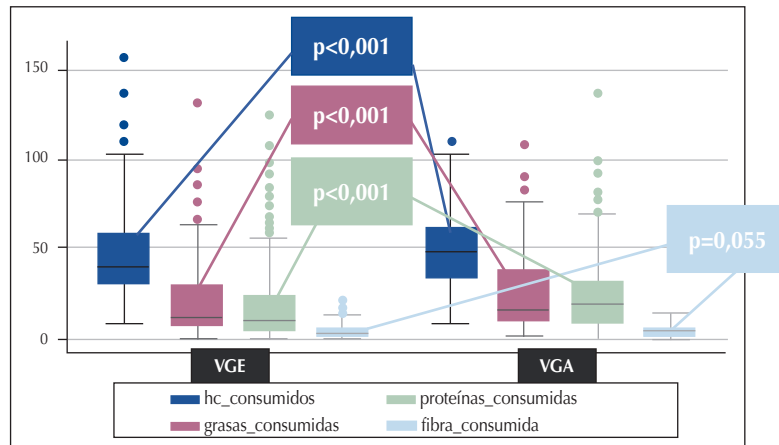
IMC: índice de masa corporal; HC: hidratos de carbono; RIC: rango intercuartílico; VGE: variación glucémica esperada; VGA: variación glucémica alta.

**Tabla 4:** Comparación de las características de los registros alimentarios con variación glucémica esperada (VGE) ( $\leq 70$  mg/dl de incremento de la glucemia posprandial respecto de la preprandial) versus variación glucémica alta (VGA) ( $> 70$  mg/dl de incremento de la glucemia posprandial con respecto a la preprandial). Análisis univariado.

<b>Variable</b>	<b>Coficiente</b>	<b>Odd Ratio (IC 95%)</b>	<b>Valor de p</b>
HC consumidos $>30$ g	0,497	1,64 (0,89-3,14)	0,083
Proteínas consumidas $>12,5$ g	0,702	2,02 (1,22-3,19)	0,003
Grasas consumidas $>20$ g	0,407	1,50 (0,95-2,39)	0,065
Fibra consumida $>6$ g	-0,539	0,58 (0,35-0,94)	0,017
Relación HC/I usada $>10/1$	-0,228	0,79 (0,51-1,27)	0,311

HC: hidratos de carbono; g: gramos; I: insulina.

**Tabla 5:** Modelo multivariable con los mejores predictores de la variable "incremento de la glucemia en  $>70$  mg/dl" de la posprandial respecto de la preprandial"



*p<0,001: Diferencia entre presencia de gramos de HC, proteínas y grasas en registros alimentarios con VGE versus VGA.*  
*p<0,001: Diferencia entre presencia de gramos de HC, proteínas y grasas en registros alimentarios con VGE versus VGA. Análisis univariado.*  
*p= 0,055: Diferencia entre presencia de fibra en registros alimentarios con VGE versus VGA. Análisis univariado.*  
 HC: hidratos de carbono; VGE: variación glucémica esperada; VGA: variación glucémica alta.

**Gráfico:** Mediana de ingesta en gramos de cada macronutriente en registros VGE versus VGA.

## DISCUSIÓN

### Resultados referidos a la fibra

El primer dato a destacar en cuanto a la fibra es el bajo consumo que se observó en esta población. Si se considera que lo sugerido es, como mínimo, 14 g de fibra cada 1000 kcal<sup>4</sup>, y que la mediana de kilocalorías aportadas por las comidas fue de 328,71 kcal, la mediana de fibra debería haber sido 4,6 g por comida.

Esto permite conjeturar que las personas incluidas en este trabajo no realizaron una buena selección de alimentos fuente de HC de calidad adecuada, ya que si hubieran optado por mayor cantidad de vegetales, legumbres, frutas y cereales integrales, la mediana de ingesta de fibra habría sido mayor.

Al analizar lo ocurrido en las diferentes comidas, se observa que en los almuerzos y las cenas la mediana de g de fibra fue de 6,38 g, cuando debería haber sido de 8,4 g considerando la mediana de 600 kcal consumidas. Eso representa un 75,95% con respecto al objetivo de consumo de fibra para esas comidas.

En los desayunos y meriendas, la mediana de g de fibra fue incluso menor, ya que fue de 1,42 g, cuando debería haber sido de 3,03 g considerando la mediana de 217 kcal consumidas. Eso representa un 46,86% con respecto al objetivo de consumo de fibra para esas comidas.

Cuando se valoró el impacto de la ingesta de fibra sobre la glucemia posprandial tardía a través de un modelo multivariable con los mejores predictores de la variable dependiente dicotómica

“incremento de la glucemia en más de 70 mg de la posprandial respecto de la preprandial”, se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,017$ ). El consumo de >6 g de fibra en una comida mostró un 42% menos riesgo de tener un incremento de glucemia posprandial tardía superior a 70 mg respecto de la preprandial, en forma estadísticamente significativa.

Los beneficios sobre la glucemia que se le atribuyen a la fibra se relacionan con ciertas propiedades fisicoquímicas que determinan sus características de hidratación y solubilidad<sup>50</sup>. Las solubles de alta viscosidad (*betaglucanos*, *psyllium* y goma guar cruda) enlentecen el vaciamiento gástrico, forman geles y aumentan la viscosidad del quimo, reduciendo de esta manera la tasa de digestión del almidón por limitar la accesibilidad de la alfa amilasa, alterando entonces la absorción de la glucosa y generando una reducida elevación de la glucemia posprandial. Además, prolongan el tiempo de tránsito intestinal y cuando alcanzan el intestino grueso quedan sujetas a la fermentación bacteriana. De esta forma, aumentan la insulinosensibilidad relacionada con la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) por la microbiota intestinal<sup>52,53,54</sup>.

La microbiota intestinal tiene una relación bidireccional con la DM; esta última cambia la composición de la microbiota y la disbiosis, a su vez, influye sobre la fisiopatología de la enfermedad, generando desregulación metabólica y repercutiendo sobre el control metabólico del huésped<sup>54</sup>.

La microbiota intestinal disbiótica genera altos niveles de lipopolisacárido (LPS), componente

principal de las membranas de las bacterias Gram negativas<sup>55</sup>, llevando a la inflamación de la mucosa intestinal, pérdida de la integridad de las uniones estrechas entre las células epiteliales e incrementada permeabilidad intestinal<sup>56,57</sup>. Esto puede contribuir al deterioro del control glucémico debido a que el LPS se filtra por el epitelio intestinal hacia la circulación, resultando en altos niveles séricos de LPS o endotoxemia, causando inflamación sistémica, insulinorresistencia y pobre control glucémico<sup>58</sup>.

En personas con DM1 existe evidencia de que un cambio en la microbiota podría llevar a un mejor control glucémico<sup>59,60</sup>.

El impacto benéfico de la ingesta de dietas altas en fibra es principalmente a través de la regulación de la absorción de nutrientes<sup>61</sup> o la producción de AGCC<sup>62</sup>.

Giacco et al.<sup>63</sup>, en un ensayo con 29 adultos con DM1, encontraron que aquellos que fueron randomizados a una dieta alta en fibra (50 g/día) tuvieron una menor HbA1c luego de 24 semanas con respecto a los 25 adultos con DM1 que habían sido randomizados a una dieta baja en fibra (15 g/día).

Otro trabajo que ha vinculado la ingesta de fibra con la mejoría en el control glucémico a largo plazo fue el estudio EURODIAB<sup>64</sup>, que demostró una asociación significativa entre la mayor ingesta de fibra y un menor nivel de HbA1c en 2.065 adultos con DM1.

Además, en un estudio transversal que incluyó a 252 adolescentes con DM1, tomando el cuartil más alto como referencia, se asoció el menor cuartil de ingesta de fibra con 3,6 veces más riesgo de tener una HbA1c >8,5%<sup>65</sup>, y en otro estudio transversal<sup>66</sup>, adolescentes con DM1 con óptimo control glucémico (HbA1c <7,5%) tuvieron la menor ingesta de azúcares agregados, la mayor ingesta de fibra y el más alto consumo de frutas y vegetales en comparación con aquellos que tenían un control glucémico menos óptimo.

Los resultados del presente estudio con respecto a la fibra están en coincidencia con lo observado en un trabajo<sup>67</sup>, en el que a partir de los datos de cinco ensayos se evaluaron predictores del incremento en el área bajo la curva (ABC) temprana (de 0 a 3 horas), tardía (de 3 a 6 horas) y total (de 0 a 6 horas) de glucemia y los cambios a lo largo del tiempo de la glucemia posprandial en 61 adultos con DM1. Los autores encontraron que, entre los nutrientes, la fibra dietaria (cuya ingesta variaba entre 5,6 y 7,6 g) fue el único predictor negativo en forma significativa del incremento de la ABC de glucemia de 0 a 3 horas y de 0 a 6 horas.

## Resultados referidos a las grasas y los hidratos de carbono

Las características de las comidas en las que se observó una VGA, particularmente una mediana de HC de 48,71 g y una mediana de grasas de 19,48 g, se asemejan cuantitativamente a una de las comidas de prueba utilizadas en un trabajo de Bell et al.<sup>48</sup> (45 g de HC con 0, 20, 40, o 60 g de grasa), en el que se hallaron que incrementadas cantidades de grasa resultaron en un significativo incremento de la ABC de glucosa en el período posprandial tardío (2-5 horas) ante el uso de la misma dosis de insulina.

En el presente trabajo, cuando se intentó aplicar el modelo multivariable con los mejores predictores de la variable dependiente dicotómica "incremento de la glucemia >70 mg/dl", la ingesta de grasa en >20 g, si bien mostró más riesgo de incremento de la glucemia posprandial >70 mg/dl, en esta muestra no alcanzó significación estadística. Tanto en el caso de los HC consumidos en >30 g, como en las grasas consumidas en >20 g, el modelo multivariable con los mejores predictores de la variable "incremento de la glucemia >70 mg/dl" si bien no evidenció significancia estadística, permitió orientar hacia dónde irían los datos y probablemente si se repitiera este estudio con una muestra mayor, podrían hallarse resultados más significativos.

El tamaño muestral se había calculado para analizar variables numéricas, pero no se pudo aplicar porque no se cumplieron los supuestos; el modelo multivariado resultó inestable. Dicho modelo se realizó para obtener resultados de aplicación clínica, ya que las comidas que se ingieren habitualmente son mixtas, pero resultó no tener la potencia suficiente para detectar el efecto aleatorio y se hubiera requerido un tamaño muestral mayor.

## Resultados referidos a las proteínas

En el presente estudio, la mediana de gramos de proteínas considerando los 855 registros analizados fue de 12,82 g. No solo en el análisis univariado, sino también en el multivariado se obtuvieron resultados significativos respecto de este macronutriente.

En el análisis univariado, la mediana de gramos de proteínas consumidas en los registros con VGE fue significativamente diferente de la de los registros con VGA.

Cuando se aplicó el modelo multivariable con los mejores predictores de la variable "incremento de la glucemia >70 mg/dl", la ingesta de proteínas en >12,5 g se asoció significativamente con el incre-

mento de la glucemia en >70 mg/dl. De esta manera, constituye un factor predictor del doble de riesgo de incremento de glucemia posprandial tardía.

Los resultados observados con respecto a las proteínas son consistentes con lo descrito por Paterson et al.<sup>43</sup>, quienes observaron un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de glucemias por encima de 180 mg/dl luego del consumo de 12,5 g, 50 g, 75 g y 100 g de proteínas y 20 g de glucosa desde los 180 a 300 minutos posprandiales. El mismo autor, en otro trabajo<sup>68</sup>, encontró que cuando las proteínas se consumían con por lo menos 30 g de HC, cantidades de 12,5 g contribuían a una significativa RG, tanto en el período posprandial temprano como tardío.

En otra revisión<sup>46</sup> de 14 estudios se halló que, en comidas conteniendo HC, la ingesta de >12,5 g de proteínas había impactado sobre la glucosa posprandial.

Si bien Piechowiak et al.<sup>69</sup> también encontraron una relación entre la ingesta proteica y la glucemia posprandial, lo hicieron con una mayor carga proteica (la comida de prueba contenía 36 g de proteínas). A su vez, Peters et al.<sup>70</sup> descubrieron que el agregado de proteínas a una comida incrementó la respuesta glucémica posprandial y el requerimiento de insulina, y en este caso, las comidas de prueba también contenían más proteínas con respecto a las del presente trabajo (23,8 g, 25 g y 76,2 g).

A diferencia de lo expuesto hasta aquí, el estudio de Klupa et al.<sup>45</sup>, en el que se proporcionó una carga proteica mayor (88,5 g% de proteínas), se observó una diferencia leve entre la glucemia basal y la posprandial a la sexta hora. Los autores concluyeron que la administración de una carga de proteína pura no parece tener un impacto clínicamente significativo sobre los niveles de glucosa en pacientes con DM1. Otro estudio, de Borie-Swinburne et al.<sup>71</sup>, que comparó el efecto glucémico de una cena estándar (con 40 g de proteínas) con el de una cena de prueba enriquecida en proteínas (se agregaron 21,5 g extras), se detectó que la glucemia intersticial y capilar fueron similares luego de ambas cenas, entonces los autores concluyeron que las proteínas dietarias no necesitaban incluirse en el cálculo de la dosis prandial de insulina.

Otro dato a destacar en el presente trabajo se relaciona con el IMC. Se observó una mediana de 25,60 kg/m<sup>2</sup>, que indica sobrepeso. Si se considera también que la mediana de ingesta de fibra se encuentra por debajo de lo recomendado, queda en evidencia la necesidad de un programa de edu-

cación nutricional estructurado más exigente, en el que se aborden pautas de alimentación saludable, haciendo hincapié en elecciones más convenientes, tanto desde el punto de vista de la calidad alimentaria como de la cantidad y frecuencia de consumo apropiadas.

Las fortalezas del presente trabajo son: la numerosa cantidad de registros alimentarios que se analizaron y que representan lo que los pacientes ingieren en su alimentación habitual. Las conclusiones que de ellos pudieron obtenerse permiten planificar estrategias terapéuticas y educativas para aplicar en las personas que constituyen la muestra, sobre todo orientadas a una mejora dietoterápica, en función de las necesidades reales observadas y que pueden tener un efecto benéfico en el abordaje de su enfermedad. Las estrategias educativas programadas y orientadas hacia una mejora dietoterápica deberían ejecutarse antes de pensar en potenciales modificaciones del algoritmo de insulinización cuando la hiperglucemia posprandial por ingesta de grasas y/o de proteínas evidencie la necesidad de modificaciones en la terapéutica farmacológica.

Una de las limitaciones de este trabajo es que la tabla de alimentos que se utilizó para analizar los datos de los registros alimentarios puede no corresponderse con los realmente consumidos.

Otra limitación es que no se efectuó diferenciación entre proteínas animales y vegetales. Podría pensarse que la baja ingesta de fibra pone en evidencia que la proteína ingerida fue mayoritariamente de origen animal. Esto genera la necesidad de estudios futuros que evalúen si las diferentes fuentes de proteínas y sus composiciones de aminoácidos impactan de manera distinta sobre la glucemia posprandial en personas con DM1.

Tampoco se realizó una diferenciación entre tipos de grasas, solo se calculó la cantidad total. Esto también genera la necesidad de estudios futuros que evalúen con mayor profundidad los efectos de los distintos tipos de grasas sobre la glucemia posprandial en personas con DM1, considerando los resultados contradictorios que obtuvo la evidencia hasta el momento<sup>13,30,72,73</sup>.

Otra de las limitaciones es que no se realizó una diferenciación del tipo de fibra consumida, ni se estableció qué porcentaje estaba representado por fibra soluble viscosa o no viscosa o insoluble, sino que solo se estipuló la ingesta de fibra dietética total.

Tampoco se estableció el índice glucémico (IG) de las comidas analizadas porque no se contó con



una tabla con información completa del IG de los alimentos locales.

En este trabajo se esperaba encontrar la variabilidad interindividual observada y descripta en los estudios referidos a este tema, pero el efecto aleatorio quedó en instancia de sospecha y no pudo comprobarse por el insuficiente tamaño muestral para el modelo aplicado.

## CONCLUSIONES

En este trabajo, ante las mismas condiciones de consumo (>30 g de HC, >20 g de grasas), la ingesta de comidas mixtas conteniendo >12,5 g de proteínas mostró ser un factor predictor de casi el doble de riesgo de incremento de la glucemia posprandial tardía >70 mg/dl, y la presencia de >6 g de fibra mostró un 42% menos riesgo de tener un incremento de la glucemia >70 mg de la posprandial tardía con respecto a la preprandial. La presencia de más de 20 g de grasa demostró más riesgo de incremento de la glucemia posprandial tardía >70 mg/dl, aunque no alcanzó significancia estadística.

El refuerzo de estrategias educativas que apuntan a mejorar la calidad de la alimentación y las pautas dietoterápicas a implementar seguirán constituyendo un objetivo prioritario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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(8):968-83.
2. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 2000;23(12):1830-4. doi: 10.2337/diacare.23.12.1830.
3. Ceriello A. The emerging role of post-prandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 1998; Mar 15(3):188-93. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199803).
4. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, Mitri J, Pereira RF, Rawlings K, Robinson S, Saslow L, Uelmen S, Urbanski PB, Yancy WS Jr. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care*. 2019;42(5):731-754. doi: 10.2337/dci19-0014.
5. Bao J, Gilbertson HR, Gray R, Munns D, Howard G, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Improving the estimation of mealtime insulin dose in adults with type 1 diabetes: the Normal Insulin Demand for Dose Adjustment (NIDDA) study. *Diabetes Care* 2011;34(10):2146-51. doi: 10.2337/dc11-0567.
6. Jabłńska K, Majkowska L. Optimizing a prandial insulin dosing in patients with type 1 diabetes. *Clinical Diabetology* 2015; 4(6):243-250. doi: 10.5603/DK.2015.0032.
7. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;5;325(7367):746. doi: 10.1136/bmj.325.7367.746.
8. Lowe J, Linjawi S, Mensch M, James K, Attia J. Flexible eating and flexible insulin dosing in patients with diabetes. Results of an intensive self-management course. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80(3):439-43. doi: 10.1016/j.diabres.2008.02.003.
9. Bruttomesso D, Pianta A, Crazzolaro D, Capparotto C, Dainese E, Zurlo C, Minicuci N, Briani G, Tiengo A. Teaching and training programme on carbohydrate counting in type 1 diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab* 2001;14(5):259-67.
10. Freeman J, Lyons L. The use of continuous glucose monitoring to evaluate the glycemic response to food. *Diabetes Spectr* 2008; 21 (2):134-137. doi: 10.2337/diaspect.21.2.134.
11. Smart C, Bruce EM, King R, López P. Insulin dosing for fat and protein: is it time? *Diabetes Care* 2020;43(1):13-15.
12. Smart C, Bruce EM, et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care* 2013;36(12):3897-3902.
13. Hooper J. Beyond insulin to carb ratio. The impact of dietary fat and protein on postprandial glycemia and implications for mealtime dosing in patients with type 1 diabetes. *UNC* 2019. doi: <https://doi.org/10.17615/rs4s-4x46>.
14. Maahs DM, Higgins J. Is carbohydrate counting enough? Towards perfection or unwanted complexity? *Diabetes Technol Ther* 2012;14(1):3-5. doi: 10.1089/dia.2011.0234.
15. Ito A, Horie I, Miwa M, Sako A, Niri T, Nakashima Y, Shigeno R, Haraguchi A, Natsuda S, Akazawa S, Kamada A, Kawakami A, Abiru N. Impact of glucagon response on early postprandial glucose excursions irrespective of residual b-cell function in type 1 diabetes. Cross-sectional study using a mixed meal tolerance test. *J Diabetes Investig* 2021;12(8):1367-1376. doi: 10.1111/jdi.13486.
16. Krzymien J, Ladyzynski P. Insulin in type 1 and type 2 diabetes should the dose of insulin before a meal be based on glycemia or meal content? *Nutrients* 2019;13;11(3):607. doi: 10.3390/nu11030607.
17. Ferrannini E, et al. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *The Journal of Clinical Investigation* 1983;72(5):1737-1747.
18. Matus-Ortega G, Romero-Aguilar L, González J, Guerra-Sánchez G, Matus-Ortega M, Castillo-Falconi V, Pardo JP. The randie cycle, the precarious link between sugars and fats. *TIP* 2020;23:1-10. doi: 10.22201/fesz.23958723e.2020.0.270.
19. Bell KJ, et al. Estimating insulin demand for protein-containing foods using the food insulin index. *European Journal of Clinical Nutrition* 2014;68(9):1055-1059.
20. Krebs M, Brehm A, Krssak M, Anderwald C, Bernroider E, Nowotny P, Roth E, Chandramouli V, Landau BR, Waldhäusl W, Roden M. Direct and indirect effects of amino acids on hepatic glucose metabolism in humans. *Diabetologia* 2003;46(7):917-25. doi: 10.1007/s00125-003-1129-1.
21. Guo K, et al. The role of glucagon in glycemic variability in type 1 diabetes: a narrative review. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021;14:4865-4873.
22. Marroqui L, et al. Nutrient regulation of glucagon secretion: involvement in metabolism and diabetes. *Nutr Reserch Reviews* 2014;27(1):48-62.
23. Evert AB. Factors beyond carbohydrate to consider when determining mealtime insulin doses: protein, fat, timing, and technology. *Diabetes Spectr* 2020;33(2):149-155. doi: 10.2337/ds20-0004.
24. Paterson M, Bell KJ, O'Connell SM, Smart CE, Shafat A, King B. The role of dietary protein and fat in glycaemic control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management. *Curr Diab Rep* 2015;15(9):61. doi: 10.1007/s11892-015-0630-5.
25. Kaya N, Kurtoglu S, Gökmen Ozel H. Does meal-time insulin dosing based on fat-protein counting give positive results in postprandial glycaemic profile after a high protein-fat meal in adolescents with type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet* 2020;33(3):396-403. doi: 10.1111/jhn.12711.

26. Akturk HK, Rewers A, Joseph H, Schneider N, Garg SK. Possible ways to improve postprandial glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2018;20(S2):S224-S232. doi: 10.1089/dia.2018.0114.
27. Gümüş AB, Keser A, Siklar Z, et al. The impact of high-fat and high-protein meal of adolescents with type 1 diabetes mellitus receiving intensive insulin therapy on postprandial blood glucose level: a randomized, crossover, breakfast study. *Int J Diabetes Dev Countries* 2021;41:249-258. doi: 10.1007/s13410-020-00836-1.
28. MacDonald K, Lowe JM, Barker D, Mensch M, Attia J. Effect of popular takeaway foods on blood glucose levels in type 1 diabetes mellitus patients on intensive insulin therapy. *Int J Clin Pract* 2009;63(2):189-94. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01970.x.
29. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care* 2015;38(6):1008-15. doi: 10.2337/dc15-0100.
30. Bozzetto L, et al. Extra-virgin olive oil reduces glycemic response to a high-glycemic index meal in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2016; 39:4:518-524.
31. Kordonouri O, et al. Benefit of supplementary fat plus protein counting as compared with conventional carbohydrate counting for insulin bolus calculation in children with pump therapy. *Pediatric Diabetes* 2012;13(7):540-544.
32. Laxminarayan S, et al. Bolus estimation-rethinking the effect of meal fat content. *DiabetesTech & Therap* 2015;17(12):860-866.
33. Wolpert HA, et al. 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(4):810-816.
34. Pankowska 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. *DiabetesTech & Therap* 2012;14(1):16-22.
35. Hibbert-Jones E. Fat and protein counting in type 1 diabetes. *Practical Diabetes* 2016; 33(7):243-247.
36. Smart C. Counting fat and protein: a dietitian's perspective. *Diabetes Care for Children & Young People* 2013;2:71-3.
37. Pankowska E, Kordonouri O. The complex food counting system in managing children and young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care for Children and Young People* 2013;2(2):68-70.
38. Hess-Fischl A. Not just the carbs: factors that affect glucose levels and how to help people with diabetes manage them. *ADCES in Practice* 2021;9(3):54-58.
39. Neu A, et al. Higher glucose concentrations following protein- and fat-rich meals. The Tuebingen Grill Study: a pilot study in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2015;16(8):587-591.
40. Bell K, et al. Optimized mealtime insulin dosing for fat and protein in type 1 diabetes: application of a model-based approach to derive insulin doses for open-loop diabetes management. *Diabetes Care* 2016;39(9):1631-1634.
41. Krebs J, et al. The effect of additional mealtime insulin bolus using an insulin-to-protein ratio compared to usual carbohydrate counting on postprandial glucose in those with type 1 diabetes who usually follow a carbohydrate-restricted diet. A randomized cross-over trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2018;20(10):2486-2489.
42. Bell KJ, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Algorithms to improve the prediction of postprandial insulinaemia in response to common foods. *Nutrients* 2016;8(4):210. doi: 10.3390/nu8040210.
43. Paterson MA, et al. Influence of dietary protein on postprandial blood glucose levels in individuals with type 1 diabetes mellitus using intensive insulin therapy. *Diabetic Medicine* 2016;33(5):592-598.
44. García-López JM, 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. *DiabetesTech & Therap* 2013;15(2):166-171.
45. Klupa T, et al. The impact of a pure protein load on the glucose levels in type 1 diabetes patients treated with insulin pumps. *International Journal of Endocr* 2015:216918. doi: 10.1155/2015/216918.
46. Paterson MA, et al. Impact of dietary protein on postprandial glycaemic control and insulin requirements in type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetic Medicine* 2019; 36(12):1585-1599.
47. 68. U.S. Department of Health and Human Service; U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans, 8th edition, 2015. Disponible en: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>. Acceso: enero 2019.
48. Bell K, et al. Amount and type of dietary fat, postprandial glycemia, and insulin requirements in type 1 diabetes: a randomized within-subject trial. *Diabetes Care* 2020; 43(1):59-66.
49. Uthoff H, et al. Skipping meals or carbohydrate-free meals in order to determine basal insulin requirements in subjects with type 1 diabetes mellitus? *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2010;118(05):325-327.
50. Brennan C. Dietary fibre, glycaemic response, and diabetes. *Mol Nutr Food Res* 2005;49:560-570. doi: 10.1002/mnfr.200500025.
51. Lambeau K. Fiber supplements and clinically proven health benefits. How to recognize and recommend an effective fiber therapy. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners* 2017;29:216-223. doi: 10.1002/2327-6924.12447.
52. Mc Rorie J, McKeown N. Understanding the physics of functional fibers in the gastrointestinal tract: an evidence-based approach to resolving enduring misconceptions about insoluble and soluble Fiber. *J Acad Nutr Diet* 2017;117:251-264. doi: 10.1016/j.jand.2016.09.021.
53. Frid A, Tura A, Pacini G, Ridderstrale M. Effect of oral pre-meal administration of betaglucans on glycaemic control and variability in subjects with type 1 diabetes. *Nutrients* 2017;9:1004. doi:10.3390/nu9091004.
54. Craciun C, Neag M, Catinean A, Mitre A, Rusu A, Bala C, Roman G, Buzoianu A, Muntean D, Craciun A. The relationships between gut microbiota and diabetes mellitus, and treatments for diabetes mellitus. *Biomedicines* 2022;10(2):308. doi: 10.3390/biomedicines10020308.
55. Gomes JMG, Costa JA, Alfenas RCG. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism* 2017;68:133-144.
56. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, Gibson GR, Delzenne NM. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007;50(11):2374-2383.
57. Cani PD, Possemiers S, Vande-Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, Geurts L, Naslain D, Neyrinck A, Lambert DM, Muccioli GG, Delzenne NM. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009;58(8):1091-1103.
58. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56(7):1761-1772.
59. Ho J, Reimer RA, Doulla M, Huang C. Effect of prebiotic intake on gut microbiota, intestinal permeability and glycemic control in children with type 1 diabetes. Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016;27:347.
60. Ho J, Nicolucci AC, Virtanen H, Schick A, Meddings J, Reimer RA, Huang C. Effect of prebiotic on microbiota, intestinal permeability, and glycemic control in children with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2019 Oct 1;104(10):4427-4440. doi: 10.1210/je.2019-00481.
61. Dikeman CL, Fahey GC. Viscosity as related to dietary fiber: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006;46:649-63.

62. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:577-91.
63. Giacco R, Parillo M, Rivellese AA, Lasorella G, Giacco A, D'Episcopo L, Riccardi G. Long-term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low-glycemic index natural foods improves blood glucose control and reduces the number of hypoglycemic events in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23:1461-1466.
64. Buyken AE, Toeller M, Heitkamp G, Vitelli F, Stehle P, Scherbaum WA, Fuller JH. Relation of fibre intake to HbA1c and the prevalence of severe ketoacidosis and severe hypoglycaemia. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetologia* 1998;41:882-890.
65. Katz ML, Mehta S, Nansel T, Quinn H, Lipsky LM, Laffel LM. Associations of nutrient intake with glycemic control in youth with type 1 diabetes: differences by insulin regimen. *Diabetes Technol Ther* 2014; Aug 16(8):512-8. doi: 10.1089/dia.2013.0389.
66. Overby NC, Margeirsdottir HD, Brunborg C, Andersen LF, Dahl-Jørgensen K. The influence of dietary intake and meal pattern on blood glucose control in children and adolescents using intensive insulin treatment. *Diabetologia* 2007; Oct 50(10):2044-51. doi: 10.1007/s00125-007-0775-0.
67. Bozzetto L, Pacella D, Cavagnuolo L, Capuano M, Corrado A, Scida G, Costabile G, Rivellese AA, Annuzzi G. Postprandial glucose variability in type 1 diabetes. The individual matters beyond the meal. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; Sep 17;192:110089. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110089.
68. Paterson MA, Smart CEM, López PE, Howley P, McElduff P, Attia J, Morbey C, King BR. Increasing the protein quantity in a meal results in dose-dependent effects on postprandial glucose levels in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2017; Jun 34(6):851-854. doi: 10.1111/dme.13347.
69. Piechowiak K, Dzygalo K, Szypowska A. The additional dose of insulin for high-protein mixed meal provides better glycemic control in children with type 1 diabetes on insulin pumps: randomized cross-over study. *Pediatr Diabetes* 2017;18(8):861-868. doi: 10.1111/peidi.12500.
70. Peters AL, Davidson MB. Protein and fat effects on glucose responses and insulin requirements in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1993;58(4):555-560.
71. Borie-Swinburne C, Sola-Gazagnes A, Gonfroy-Leymarie C, Boillot J, Boitard C, Larger E. Effect of dietary protein on postprandial glucose in patients with type 1 diabetes. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2013;26(6):606-611.
72. MacIntosh CG, Holt S, Brand-Miller J. The degree of fat saturation does not alter glycemic, insulinemic or satiety responses to a starchy staple in healthy men. *The Journal of Nutrition* 2003;133(8):2577-2580.
73. Joannic JL, et al. How the degree of unsaturation of dietary fatty acids influences the glucose and insulin responses to different carbohydrates in mixed meals. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1997;65(5):1427-1433.