

¿Influye el consumo de comidas ricas en proteínas y grasas en la glucemia postprandial de pacientes con diabetes tipo 1 que realizan conteo de hidratos de carbono?

Does the consumption of meals rich in proteins and fats influence on the postprandial glucemia of patients with diabetes type 1 that follow carbohydrate counting?

GRUPO DE ESTUDIO DE DIABETES DE LA AADYND: DRA. ROSON M. ISABEL¹, LIC. MARTINELLI CECILIA, LIC. OLIVA FLAVIA, LIC. RODRIGUEZ MASIP MORA, LIC. TEXIDO LAURA, LIC. TORNESE MARIELA, LIC. PRESNER NATALIA²

¹Coordinadora del Grupo de Estudio de Diabetes de AADYND. ²Secretaria del Grupo de Estudio.

Correspondencia: mariaisabelroson@gmail.com

Recibido: 29/05/2018. **Envío de revisiones al autor:** 30/04/2019. **Aceptado en su versión corregida:** 14/06/2019.

Resumen

Introducción: el tratamiento de la diabetes tipo 1 (DM1) requiere de la administración de insulina exógena; dentro de las variables a tener en cuenta para calcular la dosis se encuentra el contenido de hidratos de carbono (HC) de la comida a ingerir. Este macronutriente es considerado, desde hace varios años, el responsable del aumento de la glucemia postprandial (GPP). El conteo de hidratos de carbono (CHC) es el método más aceptado y utilizado actualmente en el tratamiento nutricional, aunque cada vez existe más evidencia de que hay otros macronutrientes, como las proteínas y las grasas, que pueden influir en la variación de la GPP.

Objetivo: el objetivo de esta revisión bibliográfica es reunir los resultados de publicaciones científicas que analizaron la respuesta glucémica (RG) al consumo de comidas con alto contenido de proteínas y grasas y hacer un análisis de las diferentes intervenciones.

Materiales y método: búsqueda bibliográfica en PUBMED, inicialmente 196 artículos. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 26 artículos realizados en personas con DM1 de los últimos 10 años (2007-2017) referidos al consumo de comidas altas en proteínas y grasas.

Resultados: hay una significativa variación interpersonal en los requerimientos de insulina en respuesta a las grasas y proteínas dietarias, que puede fluctuar en un 65% ± 10%. En los estudios randomizados se logró determinar que en las comidas altas en grasas el pico de GPP fue demorado y la sensibilidad a la insulina fue menor. Uno de los estudios logró demostrar que el 100% de las comidas altas en grasa se asociaron con hiperglucemia tardía. En relación a las dos revisiones sistemáticas encontradas, se hace hincapié en la búsqueda de datos para mejorar el tratamiento intensificado de la DM1, siendo el control de la GPP el indicador principal, ponderando la importancia de considerar la ingesta proteica y grasa de manera adicional al CHC.

Conclusión: se concluye que el efecto de una comida con un alto contenido en proteínas y grasas sobre la glucemia suele presentarse entre las 3 a 6 hs de comidas, siempre teniendo en cuenta la respuesta individual y el modo de administrar la insulina. La tarea del equipo interdisciplinario es fundamental para conocer la respuesta individual en el paciente con DM1 ante el consumo de comidas altas en proteínas y grasas, pudiendo así orientar la toma de decisión.

Palabras clave: secreción insulina, respuesta glucémica, insulinemia postprandial, proteínas, grasas.

Abstract

Introduction: the treatment of type 1 diabetes (DM1) requires the administration of exogenous insulin, being the carbohydrate (HC) content of the meal to be ingested one of the variables to be considered to calculate the insulin dose. For several years, this macronutrient has been considered responsible for the increase in postprandial glycemia (PPG). Carbohydrate Counting (CHC) is the most accepted and currently used method in the nutritional treatment, although there is enough evidence that other macronutrients, such as protein and fat, can influence on the variation of PPG.

Objective: to gather the results of scientific publications which analysed the glycemic response (GR) to the consumption of high-protein and high-fat meals and to analyse de different interventions. After applying the inclusion and exclusion criteria, 24 articles were selected including those with individuals with DM1 from the past 10 years (with the exception of one) referring to the consumption of high-protein and high-fat meals.

Results: there is a significant interpersonal variation in insulin requirements in response to dietary fat and protein, which can fluctuate by 65% +/- 10%. Randomized studies showed that in the high-fat meals, the peak of PPG was delayed and insulin sensitivity was lower. One of the studies showed that 100% of high-fat meals were associated with late hyperglycemia. Both systematic reviews emphasize the need to search for data to improve the intensive treatment of DM1, with the control of PPG being the main indicator, considering protein and fat intake, in addition to CHC.

Conclusion: the effect on blood glucose of high-protein and high-fat meals usually occurs between 3 to 6 hours after being consumed, always considering the individual response and the insulin administration method. The task of the interdisciplinary team is essential to know the individual response in the DM1 patient to the consumption of high-protein and high-fat meals, thus being able to guide the decision-making process.

Keywords: insulin secretion, glycemic response, postprandial insulinaemia, protein, fat.

Diaeta [B.Aires] 2019; 37(167):18-29. ISSN 1852-7337

Declaración de conflicto de interés. Las integrantes de este Grupo de Estudio declaran que no presentan conflictos de interés..

Fuentes de financiación. No recibieron ningún tipo de financiamiento económico de empresas y/o instituciones públicas o privadas para la realización de la revisión bibliográfica.

Abreviaturas

DM: Diabetes Mellitus
 DM 1: Diabetes Mellitus Tipo 1
 DM 2: Diabetes Mellitus Tipo 2
 HC: hidratos de carbono
 GPP: Glucemia postprandial
 HC/I: Relación hidratos de carbono/insulina
 CHC: Conteo de hidratos de carbono
 FII: Food insulin index (Índice insulínico de los alimentos)
 IG: Índice glucémico
 RG: Respuesta glucémica
 ECA: Ensayo controlado aleatorizado
 ABC: Área bajo la curva
 ITI: Insulinoterapia intensificada
 MAGE: Mean Amplitude of Glycemic Excursions (Amplitud media de las excursiones glucémicas)
 HbA1c: Hemoglobina Glicosilada
 MCG: Monitoreo continuo de glucosa.
 HFHP: Alta en grasas y alta en proteínas
 ADA: Asociación Americana de Diabetes

Introducción:

La Diabetes Tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la deficiencia insulínica endógena absoluta y se traduce en hiperglucemia crónica.

El manejo efectivo de esta patología requiere de insulina exógena a administrar según las demandas fisiológicas (insulina basal) y el contenido de macronutrientes de la comida a ingerir (análogo rápido), con el fin de lograr un óptimo control glucémico. El logro de estos objetivos contribuye a reducir el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares tal como se ha demostrado en estudios como el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) (1).

Uno de los principales determinantes del control glucémico lo constituye la respuesta postprandial; por lo tanto, además de la insulinoterapia, la alimentación es otro de los pilares importantes del tratamiento (1,2,3,4). Los hidratos de carbono (HC) han sido históricamente considerados los macronutrientes determinantes de los valores de glucemia postprandial (5) (GPP). De hecho, uno

de los métodos terapéuticos más aceptado científicamente es el sistema de conteo de hidratos de carbono (CHC), que consiste en educar al paciente insulinizado con múltiples dosis para que pueda ajustar su bolo prandial en función de los gramos de carbohidratos que ha de consumir y a su vez adecuarlo a la relación hidratos de carbono/insulina (HC/I), que le es propia (6,7,8,9,10).

El primer estudio que analiza el impacto del consumo de proteínas en la secreción de insulina y en la glucemia data del año 1966. Se estudiaron 21 individuos sanos a los que se les administró un alimento rico en leucina (500 gr de carne o hígado de pollo). Posteriormente se realizaron determinaciones de glucemia, insulinemia y aminoácidos plasmáticos durante un lapso de 4 horas. Los resultados sugieren que el consumo de proteínas estimula la producción de insulina sin provocar grandes modificaciones de la glucemia (11). Pasaron muchos años desde ese primer estudio y al día de la fecha existen evidencias cada vez más firmes que hay otros macronutrientes, como las proteínas y las grasas, que pueden influir considerablemente en las excursiones postprandiales. De hecho, algunos autores han planteado que el CHC no logra abarcar y controlar del todo las respuestas glucémicas posteriores a una ingesta con una considerable cantidad de proteínas y/o grasas (5,9,12,26).

Se han intentado distintos modos de medir los factores que influyen en la respuesta glucémica, por ejemplo, el Índice Insulínico de los alimentos o *Food Insulin Index* (FII) (27, 28, 29) y el Índice Glucémico (IG) (30).

Como así también diferentes terapéuticas para prevenir la hiperglucemia postprandial como el uso de diferentes bolos de insulina en pacientes con bomba o microinfusor o dosis adicionales de análogos rápidos (3).

Todo lleva a pensar que el CHC es una herramienta insuficiente a la hora de contemplar la respuesta glucémica de comidas ricas en proteínas y grasas.

Objetivo

El objetivo de esta revisión bibliográfica es reunir los resultados de publicaciones científicas que analizaron la respuesta glucémica (RG) al consu-

mo de comidas con alto contenido de proteínas y grasas y hacer un análisis de las diferentes intervenciones.

Materiales y metodo

Este grupo de estudio realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed. Se utilizaron como palabras claves los siguientes términos en idioma inglés: *insulin secretion, glycemic response, glycemic index, postprandial insulinaemia, insulinaemia for foods, protein and fat for intensive diabetes management, food insulin index, diabetes type one*.

En la primera instancia de búsqueda en Pubmed se encontraron 196 artículos, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 26 artículos (Figura 1).

Criterios de inclusión: estudios publicados entre enero de 2007 y junio de 2017. Se incluyeron estudios hechos en personas adultas, adolescentes y niños con DM1, observacionales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios randomizados referidos a consumo de comidas altas en proteínas y grasas.

Se incluyó como excepción una publicación del año 2002 de Chase H.P. *et al*, que reviste interés por los antecedentes del tema (3).

Criterios de exclusión: trabajos realizados con personas sanas, con DM2 o diabetes gestacional y otros artículos que no hagan referencia a lo estrictamente alimentario.

Resultados

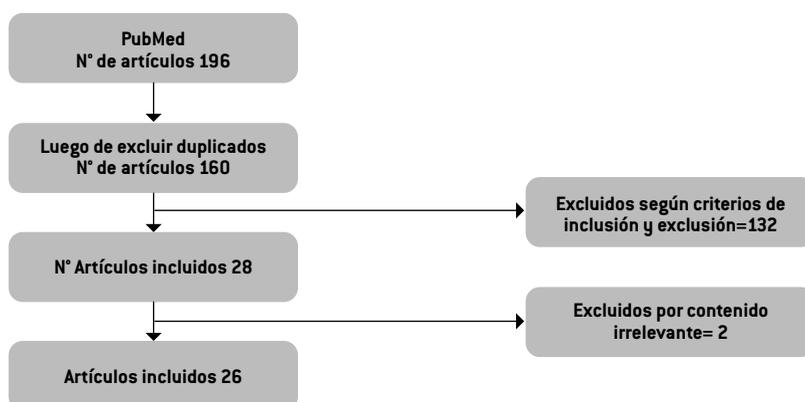
Se presenta a continuación la información recopilada en el cuadro 1, estudios randomizados y otros tipos de estudios y en el cuadro 2 revisiones sistemáticas.

Discusión

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda que las personas con DM1 y DM2 que son competentes en el CHC también reciban educación sobre los efectos de las proteínas y grasas en las excursiones glucémicas. Sin embargo, la aplicación cotidiana del conteo de estos nutrientes en el manejo intensivo de la DM1 sigue siendo complicado, incluso para pacientes altamente motivados y experimentados en el conteo. A pesar de la evidencia en evolución que apoya el efecto de estos macronutrientes sobre el objetivo glucémico, unificar recomendaciones resulta difícil para aplicar en los ajustes clínicos de cálculo de dosis preprandial de insulina. Hay una significativa variación interpersonal en los requerimientos de insulina en respuesta a las grasas y proteínas dietarias, que puede fluctuar en un $65\% \pm 10\%$ (22).

Las proteínas y grasas dietarias son macronutrientes importantes que no se contemplan en el método estándar centrado en el CHC para dosificar la insulina preprandial en DM1. Ambos nutrientes causan hiperglucemia posprandial tardía y resis-

Figura 1. Diagrama de flujo del procedimiento de búsqueda y selección de artículos.



Cuadro 1. Resumen de los estudios randomizados y no randomizados, incluidos en la revisión bibliográfica.

Primer Autor, año, Título	Población y objetivo	Diseño y Método	Resultados	Conclusiones
Bozzetto L. (2016) El aceite de oliva extra virgen (AOEV) reduce la RG a una comida de alto IG en pacientes con DM1. (18)	Población: 13 pacientes con DM1 con bomba de insulina. Objetivo: Evaluar si la calidad de grasa, en el contexto de comidas con alto o bajo IG, influye en la GPP en pacientes con DM1.	Ensayo controlado aleatorizado (ECA). Los individuos consumieron distintas comidas con igual cantidad de HC pero distinto tipo de grasa: saturadas (AGS) o monoinsaturadas (AGMI).	En comidas de alto IG, la GPP fue significativamente menor después de la comida rica en AGMI (aceite de oliva) comparada con comida baja en grasa o rica en AGS (manteca).	El uso de AOEV en una comida de alto IG atenúa la RG temprana comparada con misma comida con poca grasa o manteca.
Wolever. TMS (2011) Azúcares y grasas tienen diferentes efectos sobre la GPP en sujetos sanos o con DM1 (24).	Población: 11 con DM1, 11 controles sanos. Objetivo: determinar el efecto sobre la GPP y el riesgo potencial de hipoglucemia en sujetos con DM1 al reemplazar la mitad de los azúcares por grasa.	Estudios de casos y controles.	La grasa incrementó el tiempo hasta el pico máximo de glucemia en un 17-19% en ambos grupos, redujo el pico máximo en un 31% pero aumentó la elevación máxima en los sujetos con diabetes en un 3%.	No se recomienda el agregado de grasas en las comidas en personas con DM1 con el objetivo de reducir las excursiones glucémicas.
Smart C. (2013) Tanto la proteína como la grasa alimentaria aumentan las excursiones de GPP en niños con DM1 y el efecto es aditivo (31).	Población: 33 sujetos (8-17 años) con insulínoterapia intensificada (ITI) Objetivo: Determinar los efectos separados y combinados de las comidas ricas en proteínas y grasas, con igual contenido de HC, en la GPP.	ECA. Los participantes recibieron 4 desayunos de prueba con la misma cantidad de HC pero con cantidades variables de proteínas y grasas.	Las comidas altas en grasas y altas en proteínas presentan excursiones glucémicas más altas entre los 180 a 300 minutos en comparación con todas las otras comidas.	Las comidas altas en proteínas o grasas aumentan la RG de 3 a 5 horas pos-comida. Las proteínas y las grasas tienen un impacto aditivo en la GPP. Las proteínas previenen hipoglucemias.
Campbell M. (2016) El CHC en la comida seguido de un pequeño bolo posprandial (PP) de insulina (3hs) previene la hiperglucemia tardía, sin hipoglucemia, luego de una comida alta en HC y grasas en personas con DM132.	Población: 10 pacientes con DM1 Objetivo: Evaluar si la aplicación de un bolo PP de insulina mejora el control glucémico luego de comidas altas en grasas.	ECA. Se les dio: -Comida baja en grasa y bolo de insulina según CHC. -Comida alta en grasa y bolo de insulina según CHC. -Comida alta en grasa con bolo de insulina adicional del 30% -Comida alta en grasa con bolo según CHC y bolo adicional con 30% extra a las 3hs de la ingesta.	El 100% de las comidas altas en grasa se asoció con hiperglucemia tardía. Al grupo que se le dio un bolo de insulina adicional a las 3hs logró similar control glucémico que pacientes con dieta baja en grasa.	En comidas con alto contenido de HC y ricas en grasa usar el método de CHC con ajustes adicionales de insulina 3hs más tarde, contribuye a GPP similar a una comida baja en grasa, sin causar hipoglucemia.
García López JM. (2013) ¿Debe considerarse la cantidad de grasa y proteína para calcular el bolo de insulina prandial? Resultados de un ensayo randomizado transversal (23).	Población: 17 adultos (37,8 ± 8,4 años) con DM1 y bomba de insulina. Objetivo: determinar si la presencia de proteína y grasa en una comida puede involucrar una RG posprandial diferente a la obtenida sólo con HC.	Ensayo clínico randomizado, transversal. 3hs de ayuno y en normoglucemia (70 a 180 mg/dl) consumió: Comida 1: 50gr HC; 3,3gr de proteínas y 8,9gr de grasas Comida 2: 50gr HC; 28,9gr de proteínas y 37,4gr de grasas. Se midió GPP cada 30 minutos durante 3hs. Insulina según CHC y relación HC/I de cada uno.	Comida 1: 22 mg/dl de incremento de glucemia. El 84,4% normoglucémicos durante 3hs posprandial. Glucemia valor máx. a los 60 minutos. A 3hs vuelven al nivel preprandial. Comida 2: 31 mg/dl de incremento de glucemia. 93, 1% normo glucémicos durante el período de 3hs PP. Glucemia: Valor máximo: 90 min. A 3hs superior a la preprandial.	La presencia de cantidades balanceadas de proteínas y grasas determinó una diferente RG con respecto a la obtenida sólo con HC hasta 3hs después de la ingesta.
Bell KJ. (2014) Estimación de la demanda de insulina para alimentos proteicos utilizando FII (17).	Población: 11 pacientes adultos con DM1 y con bomba de insulina Objetivo: comparar la GPP en adultos con DM1 que utilizaron CHC y FII, consumiendo alimentos con alto contenido de proteínas.	Estudio randomizado triple ciego. Los individuos consumieron 6 comidas individuales, determinando el bolo de insulina de acuerdo al FII y CHC.	Utilizando FII, se logró una reducción en la GPP en relación al CHC. El pico máximo de glucemia se alcanzó antes utilizando el FII en relación al CHC. Similar riesgo de hipoglucemia para ambas.	En adultos con DM1 la utilización del FII, mejoró la GPP luego de la ingesta de alimentos ricos en proteínas, en relación a la utilización del CHC.

Cuadro 1. Resumen de los estudios randomizados y no randomizados, incluidos en la revisión bibliográfica (continuación).

Primer Autor, año, Título	Población y objetivo	Diseño y Método	Resultados	Conclusiones
Ryan (2008) Influencia de una terapia insulínica óptima para comidas de bajo IG en pacientes con DM1 que reciben ITI (33).	Población: 20 pacientes con DM1 (7-17 años), con ITI. Objetivo: cuantificar efectos del IG en la GPP en niños con DM1 con ITI y determinar la terapia insulínica óptima para comidas de bajo IG.	4 desayunos con igual cantidad de macronutrientes y alto IG con bolo preprandial de insulina (análogo rápido); comidas de bajo IG con bolo preprandial de insulina regular y bolo PP con análogo rápido.	La GPP fue menor en comidas con bajo IG en relación a comidas de alto IG entre los 30-180 min. La máxima diferencia se registró a los 60 min.	Las comidas de bajo IG producen GPP menor en comparación con las comidas que tienen alto IG. El bolo preprandial de análogo rápido de insulina es la terapia óptima para comidas de bajo IG.
Neu A. (2015) Concentraciones elevadas de glucosa luego de una comida con alto contenido de proteínas y grasas (HFHP por sus siglas en inglés). Estudio piloto con adolescentes con DM1 (19).	Población: 15 pacientes adolescentes (promedio 16,8 años) con DM1 de más de 1 año de evolución. 6 con bomba de insulina y 9 ITI. Objetivo: Investigar la influencia de una comida HFHP por la tarde sobre la glucemia nocturna.	Estudio monocéntrico, Randomizado, no ciego, cruzado Grupo 1: 1º noche una cena estándar (CE) (20% Proteínas, 30% grasas y 50% HC). 2º noche con cena alta en proteínas y grasas (APG), el doble de la CE. El Grupo 2 recibió las comidas en forma contraria. Monitoreo 12hs PP.	El área bajo la curva (ABC) en comidas HFHP, el pico máximo fue a las 6 hs (100 mg/dl CE y 197 mg/dl APG). También presentaron mayores glucemias basales. El 60% de los pacientes que recibieron CE, debieron consumir HC adicionales.	El pico de GPP en las CE a las 2-3hs pos-ingesta, en APG a las 6 hs. Los datos obtenidos demuestran que es necesario administrar insulina adicional luego de comidas HFHP.
Howard A. (2013) La grasa alimentaria incrementa intensamente las concentraciones de glucosa y los requerimientos de insulina en pacientes con DM1. Implicancias para el cálculo de la dosis del bolo basado en HC y el manejo intensificado de la DM (34).	Población: 7 pacientes adultos con DM1. Objetivo: demostrar la hipótesis de que los pacientes con DM1 requerirían mayor cobertura de insulina para comidas con mayor aporte de grasas que para aquellas bajas en grasas con idéntico contenido de HC.	Diseño cruzado con comparación de dos períodos de 18 horas de monitoreo de glucemia después de una cena con alto contenido de grasa (60gr) y una cena baja en grasa (10gr) con idéntico contenido de HC y proteínas.	La cena alta en grasas requirió más insulina que la cena baja en grasas y, a pesar de la insulina adicional, causó más hiperglucemia. Hubo marcadas diferencias interindividuales en el efecto de la grasa de la dieta y los requerimientos de insulina.	El aumento de grasa dietaria aumenta los niveles de glucemia y el requerimiento de insulina. El CHC es de limitada utilidad. Se requieren algoritmos alternativos de dosificación de insulina para comidas con alto contenido de grasas.
Pankowska E, (2012) Las comidas proteicas con grasa aumentan la glucemia en pacientes con bomba de insulina: conclusión de un estudio randomizado (15).	Población: 24 pacientes con DM1 y bomba de insulina. Objetivo: determinar el impacto de la inclusión de grasas y proteínas en el algoritmo general de cálculo de la dosis de insulina para las comidas en la GPP a las 6hs.	Grupo A: cena pizza con 45gr de HC y 400 kcal provenientes de proteínas y grasas. Algoritmo: unidades de HC x HC/I + unidades de grasa y proteínas x HC/I / 6hs. En el grupo B (control) se usó el algoritmo unidades de HC x HC/I. Se midió glucemia, péptido C y glucagon a los 30, 60, 120, 240 y 360 minutos PP.	En el grupo A el mayor incremento de la glucemia se dio entre los 120 y 360 min con un máximo a los 240 min. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación al control metabólico.	Las comidas mixtas elevan la glucemia a las 4-6hs. El uso de bolos de insulina duales, en los cuales la insulina es calculada tanto para carga de HC como para grasas y proteínas es efectivo en el control de la GPP.
Mac Donald K, (2009) Efecto de la comida para llevar sobre los niveles de glucemia en pacientes con DM1 con ITI (16).	Población: 9 pacientes con bomba de insulina. Objetivo: examinar el efecto de comida rápida sobre la RG.	4 comidas en días diferentes: pasta, thai, hamburguesas y sándwiches de queso. Cantidad similar de HC pero diferente composición de grasas, proteínas e IG. Todos recibieron dosis basal habitual de insulina. Se midió la glucemia cada 30 minutos durante las 3hs PP.	La RG a las 2hs, el ABC y el rango de glucemia de 3hs fueron menores en la comida con pasta, de menor IG y alta en grasas. Sin diferencias entre las otras. Una porción de HC de 15 gr incrementa la glucemia entre 1 y 2 mmol/l, dependiendo del IG de la comida. El contenido graso provoca un retardo en el pico de GPP.	En los pacientes que usan bomba de insulina y presentan mucha variabilidad de sus glucemias debería considerarse el IG y el contenido de grasas además del conteo de HC para ajustar la dosis de insulina.

Cuadro 1. Resumen de los estudios randomizados y no randomizados, incluidos en la revisión bibliográfica (continuación).

Primer Autor, año, Título	Población y objetivo	Diseño y Método	Resultados	Conclusiones
Piechowak K, (2017) Dosis adicional de insulina para comidas mixtas altas en proteínas (35).	Población: 58 pacientes con DM1 (14.7 ± 2.2 años) con bomba de insulina. Objetivo: observar el impacto de dosis adicional de insulina en la GPP ante el consumo de comidas con alto contenido en proteínas.	Estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, cruzado. Consumen comida alta en proteínas, baja en grasas con igual cantidad de HC y se aplica dos tipos de tratamiento: dosis estándar o dosis dual.	GPP con bolo dual mejoran a los 180 minutos. Sin diferencias a los 60 y 120. Hay diferencias en la magnitud de la amplitud glucémica (MAGE) a 120 minutos Sin diferencias en presencia de hipoglucemias.	El bolo dual en comidas altas en proteínas mejora la GPP.
O Connell M. (2008) Optimizando la glucemia posprandial en pacientes pediátricos DM1 con bomba. Impacto del IG (36).	Población: 20 niños con DM1 (8-18 años) con bomba de insulina. Objetivo: comparar el efecto en GPP con comidas de alto y bajo IG en pacientes con bomba y con diferentes bolos de insulina.	Estudio abierto cruzado Método: se consumieron comidas iguales en macronutrientes y fibra, pero con diferente IG. Bajo IG y alto IG se consume usando bolo estándar o bolo dual (50% y 50%) en 2hs.	Con bolo dual y bajo IG se observa ABC disminuida en 47% con bajo riesgo de hipoglucemia. En alto IG no hubo resultados con diferencias significativas.	El uso de bolo dual con IG bajo optimiza la GPP en pacientes con bomba de insulina.
Chase HP. (2002) Variación de la GPP luego de la administración de 4 métodos de bolos de insulina (3).	Población: 9 personas (14-18 años) con bomba de insulina y HbA1c menor a 9%. Objetivo: Comparar la GPP con utilización de diferentes bolos de insulina (un bolo 10 min previos a la ingesta; 2 bolos 10 min previos y 90 min posterior con 50% de la dosis cada uno, bolo cuadrado durante 2hs y bolo dual (70% y 30%).	Estudio randomizado, 4 veces una comida con HC 53%, proteínas 11% y grasas 36% y diferentes bolos y horarios de insulina. La glucemia se midió 60 y 30 min preprandial y posprandial: cada 30 minutos por 6hs.	Sin hipoglucemias severas. Los cambios en la glucemia fueron significativamente diferentes en los 4 métodos. El ABC no mostró diferencias significativas. Luego de 4 horas el bolo dual y cuadrado demostraron menores valores de glucemia.	El uso de bolo dual mostró menor hiperglucemia PP a los 90 y 120 min. siendo el más efectivo. El bolo cuadrado demostró una glucemia más baja luego de 4hs comparado con la utilización de un único bolo o dos.
Bell, KJ (2016) Aplicación clínica del FII para calcular la dosis de Insulina de las comidas en adultos con DM1 (27).	Población: 22 adultos (18-70 años) con bomba de insulina. Objetivo: Comparar el uso del CHC vs el algoritmo FII para estimar la dosis de insulina prandial.	Estudio randomizado, controlado, paralelo. Grupo 1: utilizó CHC. Grupo 2: la demanda insulínica de los alimentos (FID). Se evaluó HbA1c, lípidos y proteína C reactiva al inicio y al final por 12 semanas.	Sin cambios en HbA1c. Grupo2: disminuyó el incremento ABC y la MAGE (amplitud de la excursión glucémica). Mostraron una tendencia a reducir hipoglucemia.	Ambos grupos tuvieron similar control glucémico según HbA1c, glucemia media y tiempo en rango. Faltan más estudios para determinar la eficacia de uso de FID.
Paterson MA. (2015) Influencia de la proteína dietaria en los valores de GPP en individuos con DM1 con ITI (21).	Población: 32 personas (7-40 años) con DM1 y bomba de insulina en dos centros distintos. Objetivo: Determinar los efectos de la proteína aislada (independientemente de grasas y HC) en la curva de GPP.	Estudio randomizado, cruzado. Consumieron 6 bebidas de prueba a base proteína de suero aislada (150 ml), con distintas concentraciones y 2 de bebida a base de glucosa (150 ml) en orden variado 4 horas posteriores a la cena sin aplicación de Insulina. Usaron monitor continuo de glucosa. Bebidas 1: con bajo contenido de proteínas: 25-50gr Bebidas 2: con alto contenido de proteína: 75-100gr.	Aumento estadísticamente significativo entre los 180 min y 300 min de la GPP después Bebidas 2 y de 20gr de glucosa. Bebidas 1 no mostró cambios significativos en la glucemia. Solución con 20gr de glucosa aumentó GPP significativamente (+30 mg/dl) entre los 60 y 120 min. Similares RG de la bebida con glucosa o bebida 2 entre los 180 y los 300 minutos.	A partir del consumo de 75gr de proteínas la glucemia varía significativamente entre los 180 y los 300 min (3 a 5 horas) en personas con DM1. Limitación del estudio: se evaluó glucemia hasta las 5hs. Hipótesis acerca de porque las proteínas aumentan la glucemia: glucagon y gluconeogénesis.

Cuadro 1. Resumen de los estudios randomizados y no randomizados, incluidos en la revisión bibliográfica (continuación).

Primer Autor, año, Título	Población y objetivo	Diseño y Método	Resultados	Conclusiones
Klupa T. (2015) Impacto de la carga de proteínas en los niveles de glucosa en pacientes DM1 tratados con bomba de insulina [25].	Población: 10 pacientes con DM1. Edad media: 32 años. Tratados con bombas de insulina y con MCG. Objetivo: evaluar el impacto en la glucemia ante la ingestión de proteínas solas.	Los pacientes consumieron un preparado rico en proteínas lácteas. 100 ml de producto contenía: 88,5gr de proteína pura, 1.6gr de grasa y menos de 1.5gr de HC. No utilizaron dosis extra de insulina.	Los niveles de glucemia basales medios: 119.8 y 117.6 mg/dl para la Fase I y Fase II, respectivamente. Los niveles máximos medios de glucosa: 146,4 y 145,2 mg/dl para Fase I y Fase II, respectivamente.	La ingestión de una carga de proteínas pura no parece tener un impacto significativo en los niveles de glucosa en pacientes con DM1 tratados con bombas de insulina. Consumir pequeñas colaciones a base de proteínas no requiere insulina prandial.
Uthoff H. (2010) ¿Saltar comidas o comidas libres de HC determinan los requerimientos de insulina basal en sujetos con DM1? [37]	Población: 17 adultos con DM1 con ITI y con bomba de insulina. Edad: 44 ± 12 años; Antigüedad de la DM 15 ± 12 años. HbA1c: 7.5 ± 0.6 %. Objetivo: comprobar si saltar una comida produce el mismo efecto que una comida alta en proteínas y grasas y pobre en HC.	Estudio observacional, de intervención, descriptivo y comparativo. Omitir cena y evaluación de glucemia en ayunas a partir de las 7 a 11pm en el día 1. Se comparó con 3 comidas de prueba con menos de 3gr de HC. Comida 1: 35.1gr de proteínas y 52.0gr de grasa [621 Kcal]. Comida 2: 25.8gr de proteínas y 56.4gr de grasa [623 Kcal].	Durante 16 pruebas de ayuno, los niveles de glucemia se mantuvieron sin cambios entre las 7 y 11pm. Por el contrario, la glucemia aumentó significativamente en 4hs [6,7 ± 2,0 a 9,8 ± 3,4 mmol/l, después de la ingestión de las 3 comidas de prueba.	La glucemia se mantuvo estable después de omitir una comida. Aumento de glucemia luego de comidas de prueba (a las 4 hs): 3.1 mmol/l. La proteína dietaria puede aumentar la GPP y el requerimiento de insulina al suministrar aminoácidos glucogénicos.
Bell KJ. (2016) Dosis de insulina optimizada durante una comida con grasas y proteínas en DM1: aplicación de enfoque basado en modelos para obtener dosis de insulina para el control de la DM de ciclo abierto [22].	Población: 10 adultos con DM1. Edad: 60.4 ± 11,3 años. IMC: 25,8 ± 3,5 kg/m ² , HbA1c: 7,1 ± 0,8%. Tratamiento con bombas de insulina con MCG. Objetivos: Determinar las diferencias en la RG luego de una comida rica en grasas y proteínas (HFHP) comparada con comida baja en grasas y proteínas (LFLP) con idéntico contenido de HC y determinar ajuste de dosis de insulina para cubrir la comida HFHP.	ECA. Los sujetos consumieron 4 comidas LFLP y HFHP con insulina según ratio de HC/I (bolo dual 50/50 en + de 2hs). Luego, se repitió la comida HFHP con dosis de insulina según modelo de bolo predictivo (MPB). Comidas: Base de pizza con 50gr de HC LFLP: 273 Kcal, 4gr grasa y gr proteína. IG: 52. HFHP (con queso): 765 Kcal, 44gr de grasa y 36gr de proteínas.	El ABC de glucemia en HFHP fue más del doble que para las LFLP. Hay diferencias significativas desde los 180 min y diferencias >100 mg/dl en la GPP a las 6hs. La dosis óptima fue de 65% ± 10% más alto que lo calculado con ratio de HC/I pero con amplia variabilidad interindividual (17%-124%; 8 de 10 sujetos requirieron 75% o más de insulina). El bolo fue dual, (30/70%) en más de 2.4hs.	Para alcanzar el objetivo de GPP en HFHP se necesitó aumentar la dosis de insulina en un 65% ± 10% y ser administrado en un bolo dual con una separación 30%/70% por más de 2,4hs. Un bolo dual controló mejor la GPP en comida alta en grasa. Limitaciones: Midieron grasas y proteínas conjuntamente.
Bao J. (2011). Mejorar la estimación de la dosis de insulina durante la comida en adultos con DM1 [38].	Población: 28 pacientes. Edad media: 37.8 años ± 14.4. Tiempo de diagnóstico 19.6 ± 11.4 años. Tratamiento: bombas de insulina y MCG. HbA1c media: 7.8 ± 0.9. Objetivo: desarrollar y validar un FII para predecir la demanda de insulina normal generada por comidas mixtas en adultos sanos. Se comparó el cálculo de dosis de insulina con el algoritmo del FII versus CHC en adultos con DM1.	Los pacientes asistieron 4 veces y consumieron 2 desayunos diferentes (comida A con el doble de HC que la comida B). Comida A se consumió una vez con el ratio de HC/I usual para cada participante. Comida B se consumió 2 veces, una con CHC y otra usando algoritmo del FII. Control glucémico por las siguientes 3hs con MCG y glucemia capilar cada 30 minutos.	El algoritmo de FII mejoró significativamente el tiempo en rangos óptimos de glucemia en un 31%. El algoritmo para FII redujo un 52% el ABC comparado con CHC luego de la misma comida B. Tiempo medio necesario para volver a glucemia en ayunas fue mayor para el CHC en la comida B que con la FII. Sin diferencia significativa entre la comida B con el algoritmo FII y la comida A con el CHC. Se registraron 17 hipoglucemias leves.	El algoritmo de FII mejora la GPP comparado con el uso de CHC en sujetos con DM1 en ITI. El FII mejora el tiempo en rango en normoglucemia, con significativa disminución del ABC y menores picos de glucemia, reduciendo riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y morbi-mortalidad.

Cuadro 1. Resumen de los estudios randomizados y no randomizados, incluidos en la revisión bibliográfica (continuación).

Primer Autor, año, Título	Población y objetivo	Diseño y Método	Resultados	Conclusiones
Laxminarayan S. (2015) Estimación del bolo, repensando el efecto del contenido de grasas de las comidas. (39)	Población: 7 Pacientes adultos. Edad media: 55 años. DM1 de 42 años de evolución promedio. Objetivo: evaluar el mecanismo subyacente al mayor requerimiento de insulina observado en un estudio.	Se usó una combinación de estudios validados para ajustar la data proveniente de estudios con comidas altas en grasa y bajas en grasa con la misma cantidad de HC.	En comidas altas en grasas, el pico de GPP fue demorado y la sensibilidad a la insulina fue menor.	Una comida alta en grasa produce retardo del vaciamiento gástrico y menor sensibilidad a la insulina. Sugiere rever la dosis de Insulina en comidas altas en grasa.
Kordonouri (2012) Beneficios de usar CHC vs conteo de grasas para el calculo de bolos de insulina en personas con DM1 con bomba (12).	Población: 42 pacientes (6-21 años) con DM1 y tratamiento con bomba de insulina. Objetivo: investigar la eficacia del conteo de grasas y proteínas vs el clásico CHC usando bolo de onda dual y normal en la terapia con bomba de insulina.	Estudio Randomizado. No ciego. Cruzado. Monocéntrico.	GPP menores con conteo de proteínas y grasas (CPG) que con CHC con ambos tipos de bolos GPP: 3-6hs pos-ingesta fueron menores en pacientes usando CPG vs CHC. Episodios de hipoglucemias PP fueron más frecuentes en CGP que en CHC.	El CGP debe complementar al CHC para el cálculo del bolo de insulina en pacientes DM1 de larga data.
Herron A. (2017) Tarde a la fiesta: importancia de las grasas y proteínas dietarias en el manejo intensivo de la DM1. Reporte de un caso (40).	Caso de un hombre: 40 años con DM1 hace 39 años con bomba de insulina y MCG. Tiempo: 6 meses.	Dieta restrictiva en HC (<50gr/día), con incremento de proteínas y grasas. Método de Fat Protein Unit (FPU: 100 Kcal de grasas y proteínas son 1 FPU y equivale a 10gr de HC).	Mejora GPP nocturna Glucemia promedio bajó 20 mg/dl. Reducción significativa MAGE Tiempo en rango mejoró del 77% al 91%. Tiempo por encima del objetivo bajó del 21% al 6% sin incremento de hipoglucemia. Mejoría en la HbA1c.	FPU y la combinación de bolos de insulina extendidos pueden mejorar la hiperglucemia PP en personas con DM1 que consumen dietas HFHP y bajas en HC.
López PE. (2017) Optimización del bolo de insulina combinado para comidas altas en proteínas y grasas en niños y adolescentes con Bomba (41).	Población: 19 jóvenes (edad promedio 12.9±6.7 años) Objetivos: Determinar la combinación óptima de bolo para lograr GPP normal luego de una comida HFHP en personas jóvenes con DM1.	ECA. Se comparó la GPP en 6 condiciones de estudio luego de comida HFHP. Comida prueba (pancake): 35gr de grasa, 40gr de proteína y 30gr de HC. Se administró bolo estándar y 5 bolos duales de combinación diferentes durante 2hs. Dosis de insulina según CHC. MCG por 6 horas.	El bolo estándar y los de combinación 70/30 y 60/40 controlaban la excursión glucémica hasta 120 min. De 240 a 300 minutos pos-comida, el ABC fue significativamente < para la combinación 30/70 con respecto al bolo estándar (p=0,004). Hubo 5 episodios de hipoglucemias.	Las comidas HFHP requieren una dosis de insulina ≥ 60%. Se necesita insulina adicional al ratio de HC/I de hasta 70% en el bolo prolongado para una comida HFHP para prevenir la hiperglucemia tardía.

Cuadro 2. Resumen de revisiones sistemáticas incluidos en la presente revisión bibliográfica.

Autor principal / año	Objetivo	Resultados	Conclusiones
Jabłońska K. (2015) Optimizando la dosis de insulina prandial en pacientes con DM (19).	Explicar varios métodos de insulino terapia intensiva en pacientes con DM1: con bomba de infusión continua de insulina o múltiples dosis.	Intercambios Proteínas – Grasas (IPG), equivalente a 100 Kcal provenientes de estos macronutrientes necesitan la misma insulina de un Intercambio de HC (IHC). En pacientes con bomba se utiliza IPG el bolo cuadrado, calculado según la regla: N° de IPG + 2hs. No debe exceder las 7hs. Otra propuesta: administrar ante comidas mixtas, bolo cuadrado con un 30% más de insulina con respecto a la que utilizarían contando sólo HC.	Buscar métodos para mejorar la insulino terapia que sean más precisos y aceptados por los pacientes.
Paterson, M (2015) Rol de las proteínas y grasas en el control glucémico en la DM1: implicancias del manejo intensivo en Diabetes (26).	Revisar el impacto de proteínas y grasas en la GPP y discutir los alcances prácticos en el manejo de la clínica.	Grasas: el agregado de 35gr de grasa a 30gr de HC, reduce la excursión glucémica los primeros 90 min, pero aumenta la GPP significativamente luego de 3hs. Proteínas: el agregado de 28gr o más de proteínas a una comida mixta o el consumo de 75gr o más de proteína sola, produce hiperglucemia PP tardía (entre 2-3hs) llegando hasta las 5hs. Suman sus efectos en la RG.	Si bien los HC son el principal factor que influye en la respuesta PP, en personas con DM1 luego de 2-8hs pos-ingesta, el consumo de proteínas y grasas requeriría de un aumento en la dosis de insulina, para un mejor control de la GPP.

tencia transitoria a la insulina, que puede requerir dosis mayores de insulina en bolo extendido con bomba o en pacientes con inyecciones múltiples. Bell K.J. *et al.* sugiere aumentar el bolo anticipado regular o uno anticipado seguido de un bolo adicional a los 60-90 minutos (22).

Las comidas que contiene HC y son ricas en grasas elevan levemente la glucemia posprandial, retrasan el vaciado gástrico, y la circulación de ácidos grasos libres deteriora la sensibilidad a la insulina y estimula la gluconeogénesis hepática. Las proteínas dietarias incrementan la concentración de glucagón y la gluconeogénesis a partir de aminoácidos glucogénicos (40).

La información recopilada en la presente revisión muestra la gran variedad en la metodología de los estudios incluidos. Si bien todos fueron realizados en personas con DM1, en el 72% (18) de las publicaciones, los pacientes utilizaron bomba de infusión continua.

Las pruebas llevadas a cabo en las publicaciones revisadas no han utilizado un modelo único de comidas. En unos, se consumió pizza (22), humus (42) o bebidas elaboradas con proteína de suero (21)

con las consiguientes diferencias en cuanto a la calidad y cantidad de macronutrientes. Por otra parte, uno de los estudios comparó la RG producida por diferentes grasas y se observó que el aceite de oliva extra virgen reducía la excursión glucémica en comidas de alto IG en comparación con la misma comida sin grasa o con grasa saturada proveniente de la manteca. Se puede inferir que no todas las grasas tendrían el mismo efecto sobre el requerimiento de insulina y sobre la insulinosensibilidad (18).

Se observa en los estudios el interés por descubrir los efectos en la variabilidad glucémica (MAGE) más allá de las dos horas posprandiales. En algunos casos se realizaron controles hasta seis a doce horas posteriores al consumo de alimentos (15). Para facilitar el análisis de los resultados presentados, podemos agrupar los artículos según el tipo de macronutriente analizado. De los estudios revisados, unos se refieren al ajuste de la dosis preprandial de insulina ante el consumo de comidas HFHP donde se destaca la importancia de monitorear la GPP luego de 6 horas, lo que resulta difícil llevarlo a la práctica diaria ya que habitualmente las personas comen cada 3-4 horas. Se observó que es-

tas comidas requerían una mayor dosis de insulina y que el uso del bolo dual ampliado en más de 2 horas mejora las GPP a partir de los 180 minutos, disminuyendo el ABC y el riesgo de hipoglucemias si además dicha comida tiene bajo IG. Solo un artículo registró mayor frecuencia de hipoglucemias en las personas que realizaban conteo de grasas y proteínas en comparación del CHC. Con respecto al FII, demuestra que las comidas altas en proteínas presentan una demanda de insulina similar a comidas con HC. La limitación de estos estudios es que la cantidad de alimentos analizados es pequeña y el modo de implementarlo no es sencillo.

En relación a las conclusiones de las dos revisiones sistemáticas encontradas puede decirse que en ambas:

- se hace hincapié en la búsqueda de datos para mejorar el tratamiento intensificado de la DM1 siendo el control de la GPP el indicador principal.
- ponderan la importancia de considerar la ingesta proteica y grasa de manera adicional al CHC.
- estiman un tiempo posprandial para el bolo adicional de insulina por ingesta proteica y grasa: en el caso de la revisión de Jabłońska K. y Majkowskase L. (9) se postula que sea antes de las 7 horas y en la de Paterson M.A. *et al.* (21) se menciona un período de entre 2 y 8 horas.

Conclusiones

Luego del análisis de la bibliografía recopilada queda clara la utilidad del CHC. Si este método no se hubiera implementado no se habría llegado a sospechar la influencia de las proteínas y las grasas en la GPP. Además, el conocer la relación HC/I permite realizar un cálculo aproximado de la demanda de insulina frente al consumo de altas cantidades de proteínas y grasas como lo señalan los trabajos de FII.

En relación al objetivo planteado y según las publicaciones científicas presentadas, se puede concluir que:

- El efecto de una comida con un alto contenido en proteínas y grasas sobre la glucemia puede presentarse a las 3 a 6 horas de consumidas.
- La cantidad de proteínas y grasas, utilizadas en los distintos estudios que influyen en la respuesta glucémica es de entre 30gr-100gr de proteínas y/o grasas por comida.
- Hay que tener en cuenta que las respuestas individuales son muy variables y no hay un patrón diario de glucemia y del modo de administrar la insulina, excepto en pacientes con reserva insulínica que parecen con menor variabilidad glucémica. Los pacientes que utilizan bomba de infusión continua pueden dosificar mejor la insulina, incluso se pueden beneficiar con el uso del bolo dual y/o extendido.
- Las comidas con bajo IG favorecen un menor aumento de la glucemia posprandial.

La mayor parte de las publicaciones analizadas se llevaron a cabo utilizando la bomba de infusión continua. Cabe plantear la pregunta de cómo llevar a la práctica los resultados observados con pacientes con dosis múltiples. Siguiendo la metodología de algunos estudios podría considerarse la posibilidad de utilizar la dosis bolo dos horas después de la comida en lugar de utilizarla preprandial o agregar una dosis extra de insulina a las 2 ó 3 horas para prevenir la hiperglucemia a las 5 horas.

Se remarca la importancia que el equipo interdisciplinario conozca la respuesta individual de cada persona con DM1 ante el consumo de comidas altas en proteínas y grasas para poder orientarla en las medidas a tomar en cada caso.

Agradecimiento

A la Lic Laura Migdal que colaboró en la búsqueda bibliográfica y en la elaboración del resumen de la información.

Referencias bibliográficas

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329(14): 977–86
2. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA.* 2006; 295:1681-7.
3. Chase HP, Saib SZ, MacKenzie T, Hansen MM, Garg SK. Post-prandial glucose excursions following four methods of bolus insulin administration in subjects with Type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2002; 19: 317–321.
4. The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of Intensive Therapy on the Microvascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. *JAMA.* 2002; 287: 2563–2569.
5. 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, 210:1-11. doi:10.3390/nu8040210
6. 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; 325 (7367):746: 1-6.
7. 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: 439–43.
8. Bruttomesso D, Pianta A, Crazzolara D et al. Teaching and training programme on carbohydrate counting in type 1 diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab Clin Exp.* 2001; 14: 259–67.
9. Jabłońska K, Majkowska L. Optimizing a prandial insulin dosing in patients with type 1 diabetes. *Clin Diabet.* 2015; 4(6): 243–250.
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *The Journal of Clinical and Applied Research and Education.* 2017; 40. Suppl. 1. Disponible en: www.diabetes.org/diabetescare
11. Floyd JC, Stefan T, Fajans, Conn J, Knopf RF, Rull J. Insulin Secretion in Response to Protein Ingestion. *Journal of Clinical Investigation.* 1966; 45: 9: 1479-1486.
12. Kordonouri O, Hartmann R, Remus K, Blásig S, Sadeghian E, Danne T. 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: 540–544.
13. Laxminarayan S, Reifman J, Edwards S.S, Wolpert H, Steil G.M. Bolus Estimation—Rethinking the Effect of Meal Fat Content. *Diabetes Technology & Therapeutics.* 2015; 17 (12): 860-866.
14. Wolpert H, Atarov-Castillo A, Smith S. Dietary Fat Acutely Increases Glucose Concentrations and Insulin Requirements in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36:810–816.
15. 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. *Diabetes Technology & Therapeutics.* 2012; 14 (1):16-23.
16. MacDonald K, Lowe J.M., 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): 189–194.
17. Bell K.J, Gray R, Munns D, Petocz P, Howard G, Colagiuri S, Brand-Miller J.C. Estimating insulin demand for protein-containing foods using the food insulin index. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2014; 1–5.
18. Bozzetto L, Alderisio A, Giorgini M, Barone F, Giacco A, Riccardi G, Rivellese A.A., Annuzzi G. 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; 39:518–524.
19. Neu A, Behret F, Braun R, Herrlich S, Liebrich F, Loesch-Binder M, Schneider A, Schweizer R. 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: 587–591.
20. Bell K.J, Smart C.E, Steil G.M., Brand-Miller J.C., King B, Wolpert H.A. 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; 38:1008–1015.
21. Paterson M.A., Smart C.E.M., Lopez P.E., McDuff P., Attia J., King M, King B.R. Influence of dietary protein on postprandial blood glucose levels in individuals with Type 1 diabetes mellitus using intensive insulin therapy. *Diabet. Med.* 2016; 33: 592–598.
22. Bell K.J, Toschi E, Steil G.M., Wolpert H.A. 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: 1631–1634.
23. García López J.M., González Rodríguez M, Pazos-Couselo M, Gude F, Prieto-Tenreiro A, Casanueva F. 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.* 2011; 15(2): 166-171.
24. Wolever T.M.S, Mullan Y.M. Sugars and fat have different effects on postprandial glucose responses in normal and type 1 diabetic subjects. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.* 2011; 21: 719-725.
25. Klupa T, Benbenek-Klupa T, Matejko B., Mrozinska S, Malecki M.T. The Impact of a Pure Protein Load on the Glucose Levels in Type 1 Diabetes Patients Treated with Insulin Pumps. *Hindawi Publishing Corporation International Journal of Endocrinology.* 2015: 1-4.
26. Paterson M, Bell K.J, O'Connell S.M., Smart C.E., 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: 61.
27. Bell K, Gray R, Munns D, Petocz P, Steil G, Howard G, Colagiuri S. and Brand-Miller J.C. Clinical Application of the Food Insulin Index for Mealtime Insulin Dosing in Adults with Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technology & Therapeutics.* 2016; 18(4): 1-8.
28. Holt SH, Miller JC, Petocz P. An insulin index of foods: the insulin demand generated by 1000-kJ portions of common foods. *Am J Clin Nutr.* 1997; 66(5): 1264-76.
29. Bao J, Jong V, Atkinson F, Petocz P. and Brand-Miller J.C. Food insulin index: physiologic basis for predicting insulin demand evoked by composite meals. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 986–92.
30. Augustin L, Kendall CWC, Jenkins DJA, Willett WC, Astrup A, Barclay AW. et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International. *Carbohydrate Quality*

- Consortium (ICQC). *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2015; 25: 795-815.
31. Smart C, Megans E, O'Connell S, McElduff P, López P, Jones T. et al. Both Dietary Protein and Fat Increase Postprandial Glucose Excursions in Children with Type 1 Diabetes, and Effect is Additive. *Diabetes Care*. 2013; 36: 3897-3902.
 32. Campbell MD, Walker M, King D, González JT, Allerton D, Stevenson E. et al. Carbohydrate Counting at Meal Time Followed by a Small Secondary Postprandial Bolus Injection at 3 Hours Prevents Late Hyperglycemia, Without Hypoglycemia, After a High-Carbohydrate, High-Fat Meal in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39(9): e141-142.
 33. Ryan RL, King BC, Anderson DG, Attia JR, Collins CE, Smart CE. Influence of an Optimal Insulin Therapy for a Low-Glycemic Index Meal in Children with Type 1 Diabetes Receiving Intensive Insulin Therapy. *Diabetes Care*. 2008; 31 (8): 1485-1490.
 34. Howard A, Wolpert H, Atakov-Castillo A, Smith S, Steil G. Dietary Fat Acutely Increases Glucose Concentrations and Insulin Requirements in Patients With Type 1 Diabetes Implications for carbohydrate-based bolus dose calculation and intensive diabetes management. *Diabetes Care*. 2013; 36: 810-816.
 35. 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. *Pediatric Diabetes*. 2017; 18(8): 861-868.
 36. O'Connell MA, Gilbertson HR, Donath SM, Cameron FJ. Optimizing postprandial glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes using insulin pump therapy: impact of glycemic index and prandial bolus type. *Diabetes Care*. 2008; 31 (8): 1491-1495.
 37. Uthoff H, Lehmann R, Sprenger M, Wiesli P. Skipping Meals or Carbohydrate-Free Meals in Order to Determine Basal Insulin Requirements in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010; 118: 325-327.
 38. Bao J, Gilbertson H, Gray R, Munns D, Howard G, Petocz P. et al. 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: 2146-2151.
 39. Laxminarayan S, Reifman J, Edwards S, Wolpert H, Steil G. Bolus Estimation – Rethinking the effect of meal fat content. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2015; 17: 860-866.
 40. Herron A, Sullivan S, Brouillard E, Steenkamp D. Late to the Party: Importance of Dietary Fat and Protein in the Intensive Management of Type 1 Diabetes. A Case Report. *Journal of the Endocrine Society*. 2017; 1:1002-1005.
 41. Lopez PE, Smart CE, McElduff P, Foskett C, Price CA, Paterson A. et al. Optimizing the combination insulin bolus split for a high-fat, high-protein meal in children and adolescents using insulin pump therapy. *Diabetic Medicin*. 2017; 34(10): 1380-1384.
 42. Augustin L, Chiavaroli I, Campbell J, Ezatagha A, Jenkins A, Esfahani A. et al. Post-prandial glucose and insulin responses of hummus alone or combined with a carbohydrate food: a dose-response study. *Nutrition Journal*. 2016; 15(13): 1-8.