

# 식사 중 탄수화물은 언제 먹어야 하나

배재현<sup>1</sup>, 조영민<sup>2</sup>고려대학교 안암병원 내분비내과<sup>1</sup>, 서울대학교 의과대학 내과학교실<sup>2</sup>

## Effect of Nutrient Preload and Food Order on Glucose, Insulin, and Gut Hormones

Jae Hyun Bae<sup>1</sup>, Young Min Cho<sup>2</sup><sup>1</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital,<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

### Abstract

Postprandial hyperglycemia is associated with the risk of diabetes mellitus, cardiovascular disease, and mortality. Nutrition therapy is an important component of the management of postprandial hyperglycemia. Postprandial glucose levels are determined by several factors, such as the quantity and composition of nutrients, gastric emptying rates, secretion of incretin hormones, insulin secretion, glucose uptake by peripheral tissues, and endogenous glucose production. Nutrient preload and food order (or meal sequence) are dietary approaches targeting these factors. Nutrient preload reduces postprandial glucose excursion by enhancing insulin secretion, augmenting the secretion of glucagon-like peptide-1, and delaying gastric emptying. Carbohydrates-last food order improves glycemic control, increases the secretion of glucagon-like peptide-1, and decreases insulin requirements. Therefore, both nutrient preload and manipulation of food order can be an effective, safe, and feasible strategy for treating hyperglycemia in individuals with diabetes mellitus.

**Keywords:** Carbohydrates, Diabetes mellitus, Food, Gastrointestinal hormones, Glucagon-like peptide-1, Incretins, Insulin, Meals, Postprandial hyperglycemia, Whey proteins

Corresponding author: Young Min Cho

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea, E-mail: ymchomd@snu.ac.kr

Received: Oct. 18, 2018; Accepted: Oct. 31, 2018

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018 Korean Diabetes Association

## 서론

당뇨병 환자에서 식사는 혈당 조절에 매우 중요하다. 당뇨병 환자의 임상영양요법은 혈당, 지질 및 혈압 목표를 달성하기 위해 당뇨병 관리에 대한 개별화된 교육을 제공하는 것이다[1]. 이 중 식사요법은 환자의 연령, 성별, 혈당 조절 정도, 체중, 영양상태, 열량 소모, 합병증 유무 및 동반 질환 등을 고려해 적절한 열량과 영양소를 섭취하는 것을 목표로 한다[1,2]. 임상영양사에 의한 영양요법은 당뇨병의 유형이나 유병기간 등에 따라 다르지만 평균적으로 1~2%의 당화혈색소를 감소시킨다[3].

당뇨병 환자의 식사요법에서 가장 중요한 것은 각 영양소가 골고루 포함된 균형 잡힌 식단을 규칙적으로 섭취하는 것이다. 이를 위해서는 적절한 양(quantity)의 질(quality) 좋은 식사가 필요하다. 일반적으로 하루 총 섭취 열량은 체중, 성별 및 활동량 등을 고려해 정하며, 섭취 영양소의 경우 모든 사람에게 적용되는 이상적인 비율은 없으나 하루 총 열량을 기준으로 50~60%를 탄수화물, 10~20%를 단백질에서 섭취하고 지방은 25% 이내로 유지하도록 하고 있다[1,2]. 식사의 질을 높이기 위해서는 당지수(glycemic index)나 당부하지수(glycemic load)가 낮고 식이섬유소가 많이 포함된 음식을 섭취하며, 포화지방의 섭취를 줄이고, 불포화지방의 섭취 비율을 높여야 한다[1,2].

하지만 최근 이러한 식사의 양과 질 이외에 음식을 섭취하는 시기(timing)와 순서(food order or meal sequence)가 식후 혈당 조절에 중요하다는 연구 결과들이 발표되고 있다. 같은 식사라도 음식이나 영양소를 언제 섭취하는지에 따라 식후 혈당 수치가 달라진다는 것이다. 식사요법은 당뇨병 관리에서 가장 어려운 부분 중 하나다. 만약 기존의 식사를 유지하되 음식을 섭취하는 시기나 순서를 조정함으로써 식후 혈당을 개선할 수 있다면 이는 효과적인 당뇨병 치료 전략이 될 수 있을 것이다. 본 시론에서는 식전 부하(preload)와 음식의 섭취 순서가 식후 혈당에 미치는 효과에 대한 임상적 근거를 살펴보고자 한다.

## 본론

### 1. 식후 혈당의 중요성과 이를 낮추기 위한 방안

식사 후에는 정상적으로 혈당이 상승한다. 하지만 당뇨병 환자는 정상인에 비해 식후 혈당의 상승 정도가 크고 급격하다[4,5]. 식후 고혈당은 당뇨병과 심혈관질환의 발생 및 사망 위험을 증가시킨다[6-8]. 따라서 당뇨병 고위험군이나 당뇨병 환자는 식후 혈당을 목표 범위 이내로 유지하는 것이 중요하다. 실제로 포도당불내성이 있는 사람에게 식후 혈당 감소 효과가 있는 alpha-glucosidase inhibitor를 투여하면 제2형 당뇨병과 주요 심혈관 사건의 발생 위험이 감소하였다[9,10].

식후 혈당은 음식에 포함된 영양소의 양과 조성, 위 배출 시간, 포도당 흡수 속도, 인크레틴 호르몬과 인슐린의 분비, 근육과 지방의 포도당 섭취 및 간에서의 포도당 생성 등에 의해 결정된다[11,12]. 그러므로 식후 혈당 상승을 낮추기 위해서는 위 배출 시간을 지연시키고, 포도당 흡수 속도를 늦추며, 인크레틴 호르몬과 인슐린 분비는 촉진하고, 말초 조직에서 포도당 이용을 증가시키며, 간의 포도당 생성을 감소시켜야 한다. 현재 이러한 기전들을 표적으로 한 다양한 약제들이 개발되어 당뇨병 환자의 치료에 이용되고 있다[13]. 식사요법도 약물요법과 마찬가지로 식전 부하 음식 섭취 순서를 조정함으로써 이러한 기전에 작용할 수 있다.

### 2. 식전 부하의 혈당 개선 효과

식전 부하란 식사 전 정해진 시간에 일정량의 음식이나 영양소를 미리 섭취하는 것을 말한다. 식전 부하의 식후 혈당 개선 효과는 과거 우유에서 확인된 바 있으며[14], 우유 속에 포함된 유청 단백질(whey protein)이 중요한 역할을 한다는 것이 밝혀지면서[15] 이와 관련한 연구들이 진행되었다.

약물치료 없이 식사요법만으로 잘 조절되는 제2형 당뇨

병 환자에게 혼합식 섭취 전 유청 단백을 투여하면 위약 대조군에 비해 식후 혈당[16,17]이 감소하고, 인슐린 분비[16,17]가 증가하며, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) [17], glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) [16] 및 cholecystokinin [17]의 분비가 증가하고, 위 배출 시간[17]이 지연되었다. 이러한 효과는 약물치료 중인 제2형 당뇨병 환자에서도 확인되었는데, metformin을 복용 중인 환자에게 혼합식 전 유청 단백을 투여하면 위약 대조군에 비해 식후 혈당[18,19]이 감소하고, 인슐린 분비[18,19]가 증가하며, 혈중 GLP-1 [18,19], GIP [19] 및 글루카곤 [19] 수치가 증가하고, 위 배출 시간[19]이 지연되었다. 한 연구에서는 metformin과 sulfonylurea를 복용 중인 제2형 당뇨병 환자에게 50 g의 유청 단백을 식전에 투여한 뒤 혼합식을 섭취하게 하였을 때 식후 혈당이 감소하고 인슐린 반응과 GLP-1 분비가 증가하였으며[18], 특히 음식 섭취 후 간의 포도당 합성 억제에 중요한 초기 인슐린 반응이 크게 증가하였다. 간접 비교이지만 이 연구에서 유청 단백질이 위약 대조군에 비해 보인 혈당 감소 효과는 당뇨병약제인 nateglinide [20], glipizide [21] 및 glibenclamide [21] 보다 컸고, 인슐린 분비 증가 정도는 repaglinide [22]와 유사하였다. 유청 단백을 dipeptidyl peptidase-4 억제제인 vildagliptin과 함께 투여한 또 다른 연구에서는 유청 단백질이 혈중 글루카곤 수치와 GLP-1과 GIP의 수치를 증가시키고 위 배출 시간을 지연시킴으로써 vildagliptin의 혈당 개선 효과를 높일 수 있다는 것을 보여주었다[19]. 유청 단백질의 식전 부하는 유청 단백을 식사와 함께 섭취한 경우와 비교했을 때 초기 인슐린 반응과 혈중 GLP-1 수치를 증가시키고 위 배출 시간을 지연시키는 효과가 있었다 [17].

식전 유청 단백질 부하의 식후 혈당 개선 효과는 제2형 당뇨병 환자뿐만 아니라 제1형 당뇨병 환자와[23] 임신성 당뇨병 환자에서도[24] 확인되었다. 정상인에서도 혼합식을 섭취하기 전에 유청 단백을 투여하면 용량 의존적으로 식후 혈당이 감소하고[25,26], 혈중 GLP-1 [25,26]과 peptide YY [27]의 수치 및 초기 인슐린 반응[28]이 증가하며, 위

배출 시간이 지연되었다[27]. 일부 연구에서는 식전에 유청 단백을 투여하면 식욕이 감소되는 경향을 보인다고 보고하였다[29].

식전 부하의 효과는 단백질과 지방을 함께 투여한 연구에서도 확인되었다[30]. 이 연구에서는 단백질과 지방으로 이루어진 식전 부하를 각각 정상 내당능인 사람과 포도당불내성이 있는 사람 및 약물치료를 받지 않는 제2형 당뇨병 환자에게 투여하였다. 연구 결과 식전 부하는 모든 시험군에서 혼합식 섭취 후 식후 혈당을 유의하게 감소시켰으며, 혈당 감소 효과는 포도당불내성의 정도가 클수록 증가하였다. 이 연구에서 식후 혈당 개선에 가장 중요한 요인은 포도당의 흡수와 혈중 포도당의 출현이었으며, 췌장 베타세포의 기능과 직접적인 관련은 없었지만 혈중 GLP-1과 GIP 수치의 증가도 혈당 개선에 관여하였다.

식전 부하의 효과는 보다 장기간 진행된 연구에서도 확인되었는데, 약물치료를 받지 않는 제2형 당뇨병 환자에게 4주간 25 g의 유청 단백을 식전 부하로 투여하면 식후 혈당 감소 및 위 배출 시간 지연 효과가 지속되었다[31]. 제2형 당뇨병 환자에게 12주간 식전 부하로 유청 단백질과 guar를 함께 투여한 연구에서도 식후 혈당이 감소하고, 위 배출 시간이 지연되었으며, 위약 대조군과 비교하였을 때 작지만 유의한 당화혈색소 감소( $-0.1 \pm 0.1\%$  vs.  $0.2 \pm 0.1\%$ ) 효과를 보였다[32].

기존의 연구에서는 임상적으로 의미 있는 식후 혈당의 호전을 위해 50 g 정도의 유청 단백질 식전 부하가 필요하였다 [17,18]. 하지만 50 g의 유청 단백을 지속적으로 섭취하는 경우 장기적으로 열량 섭취 과잉과 이로 인한 체중 증가가 발생할 수 있다. 이러한 부작용을 줄이기 위해 필자와 연구진은 유청 단백질의 양을 줄이는 대신 식후 혈당 감소 효과가 확인된 식이섬유소[33]를 첨가한 시리얼바를 개발하였다. 해당 시리얼바를 정상내당능인 사람과 제2형 당뇨병 환자에게 식전 부하로 투여하면 식후 혈당이 감소하였으며, 특히 제2형 당뇨병 환자에서 GLP-1 분비와 함께 초기 인슐린 반응이 증가하였으나 식후 혈중 총 인슐린 수치는 감소하는 것을 확인하였다[34].

이상의 내용을 정리하면 식전 유청 단백 부하는 인슐린과 인크레틴을 포함한 위장관 호르몬 및 위 배출 시간의 변화를 통해 식후 혈당 상승을 개선할 수 있다.

### 3. 음식 섭취 순서의 변화에 따른 혈당 개선 효과

식전 부하는 식후 혈당 개선에 효과적이지만 정해진 식사 이전에 따로 섭취해야 하는 불편감이 있다. 실제 임상에서 많은 당뇨병 환자들이 식사요법에 어려움을 호소한다는 점을 고려할 때 이러한 방법은 환자의 순응도가 좋지 않을 수 있다. 이에 연구자들은 기존의 식사를 유지하되 음식의 섭취 순서만 바꿈으로써 식후 혈당 개선 효과를 평가하고자 하였다. 식후 혈당 상승에 가장 중요한 것은 음식에 포함된 탄수화물이다[35]. 이에 대부분의 연구들은 탄수화물의 섭취 순서를 다른 영양소의 섭취 순서와 변경하는 방식으로 진행되었다.

Metformin을 복용 중인 제2형 당뇨병 환자에게 전형적인 서양식 식사를 섭취하되 단백질과 채소를 탄수화물보다 먼저 섭취하게 하면 반대의 경우와 비교해 식후 혈당과 혈중 총 인슐린 수치는 감소하고[36,37] GLP-1 분비는 증가하였다[37]. 이 연구에서 단백질과 채소를 먼저 섭취한 경우 식후 GLP-1 분비는 증가하고 혈중 총 인슐린 수치는 감소하였는데, 이는 단백질의 식전 부하가 GLP-1과 인슐린의 분비를 모두 증가시킨 것과는[17,18] 다른 결과이다. 이러한 결과는 식후 혈당을 낮추기 위해 필요한 인슐린 요구량이 감소한 것으로 해석할 수 있는데, 단백질과 함께 섭취한 채소에 의한 위 배출 시간 지연 등이 이러한 효과에 관여하였을 가능성이 있다. 필자와 연구진이 수행한 연구에서도 단백질과 식이섬유소가 포함된 시리얼바를 식전 부하로 투여하였을 때 식후 GLP-1 분비는 증가하였지만 혈중 총 인슐린 수치는 감소하는 것을 확인할 수 있었다[34].

일본의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서는 생선이나 고기를 밥보다 먼저 섭취하면 반대의 경우에 비해 식후 혈당 상승과 혈당 변동성이 개선되고, GLP-1과 글루카곤 분비가 증가하며, 위 배출 시간이 지연되었다[38]. 또

한 식후 GIP 분비는 생선을 먼저 섭취한 경우보다 고기를 먼저 섭취한 경우에 크게 나타났는데, 이는 같은 단백질이라도 종류나 구성에 따라 이들 호르몬에 대한 효과가 다를 수 있다는 것을 시사한다.

음식 섭취 순서에 따른 식후 혈당 개선 효과는 당뇨병 전 단계인 사람과[39] 제1형 당뇨병 환자에서도[40] 확인되었다. 당뇨병 전 단계인 사람이 단백질과 채소 또는 채소만을 탄수화물보다 먼저 섭취하면 반대의 경우에 비해 식후 혈당이 개선되었고, 채소만 먼저 섭취한 경우에는 식후 혈중 총 인슐린 수치도 감소하였다[39]. 제1형 당뇨병 환자에서는 단백질과 지방을 탄수화물보다 먼저 섭취하면 반대의 경우에 비해 식후 혈당 상승이 호전되고, 혈당 변동성이 감소하였으며, 혈당이 목표 범위 내로 유지되는 시간이 증가하였다[40].

음식 섭취 순서에 따른 식후 혈당 개선 효과는 장기 연구에서도 확인되었다. 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 8주간 단백질과 지방을 탄수화물보다 먼저 섭취하게 한 경우 반대의 경우에 비해 8주 뒤 공복 혈당, 식후 혈당, 당화혈색소 수치 및 혈당 변동성 등이 모두 개선되었다[41]. 이 연구에서 참가자들은 연구 기간 동안 정해진 식사요법을 지키는 것 외에 다른 부분은 자유롭게 생활하도록 하였다. 일본의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 또 다른 연구에서는 채소를 탄수화물보다 먼저 섭취하도록 하였을 때 반대의 경우에 비해 당화혈색소 수치와 혈당 변동성의 개선이 2.5년까지 지속되었다[42].

이처럼 음식을 섭취하는 순서가 혈당 조절에 미치는 효과를 평가한 연구 결과들은 탄수화물을 가장 나중에 섭취하도록 하는 방법이 안전하고 효과적이며 실제 진료 현장에도 적용이 가능하다는 것을 보여준다.

## 결론

식사요법은 당뇨병 환자의 혈당 관리에 매우 중요하다. 효과적인 식사요법을 위해서는 식후 혈당 상승의 기전에 따른 접근이 필요하며, 이러한 측면에서 식전 부하나 음식의

섭취 순서를 조정하는 것은 안전하고 효과적이며 순응도가 높은 치료 전략이 될 수 있다.

## REFERENCES

1. Korean Diabetes Association. Treatment guideline for diabetes. 5th ed. Seoul: Korean Diabetes Association; 2015. p31-7.
2. American Diabetes Association. 4. Lifestyle management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S38-50.
3. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, Reppert A, Robinson M. Academy of nutrition and dietetics nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and recommendations for integration into the nutrition care process. J Acad Nutr Diet 2017;117:1659-79.
4. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Lancet 1999;354:617-21.
5. Qiao Q, Nakagami T, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Balkau B, Iwamoto Y, Tajima N; International Diabetes Epidemiology Group; DECODA Study Group. Comparison of the fasting and the 2-h glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts. Diabetologia 2000;43:1470-5.
6. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program. Diabetes 1987;36:689-92.
7. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. Diabetes Care 1998;21:1236-9.
8. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care 1999;22:920-4.
9. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002;359:2072-7.
10. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA 2003;290:486-94.
11. Brubaker PL, Ohayon EL, D'Alessandro LM, Norwich KH. A mathematical model of the oral glucose tolerance test illustrating the effects of the incretins. Ann Biomed Eng 2007;35:1286-300.
12. Holst JJ, Gribble F, Horowitz M, Rayner CK. Roles of the gut in glucose homeostasis. Diabetes Care 2016;39:884-92.
13. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR 3rd, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the  $\beta$ -cell-centric classification schema. Diabetes Care 2016;39:179-86.
14. Gannon MC, Nuttall FQ, Krezowski PA, Billington CJ, Parker S. The serum insulin and plasma glucose responses to milk and fruit products in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia 1986;29:784-



- 91.
15. Nilsson M, Stenberg M, Frid AH, Holst JJ, Björck IM. Glycemia and insulinemia in healthy subjects after lactose-equivalent meals of milk and other food proteins: the role of plasma amino acids and incretins. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1246-53.
16. Frid AH, Nilsson M, Holst JJ, Björck IM. Effect of whey on blood glucose and insulin responses to composite breakfast and lunch meals in type 2 diabetic subjects. *Am J Clin Nutr* 2005;82:69-75.
17. Ma J, Stevens JE, Cukier K, Maddox AF, Wishart JM, Jones KL, Clifton PM, Horowitz M, Rayner CK. Effects of a protein preload on gastric emptying, glycemia, and gut hormones after a carbohydrate meal in diet-controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1600-2.
18. Jakubowicz D, Froy O, Ahrén B, Boaz M, Landau Z, Bar-Dayán Y, Ganz T, Barnea M, Wainstein J. Incretin, insulinotropic and glucose-lowering effects of whey protein pre-load in type 2 diabetes: a randomised clinical trial. *Diabetologia* 2014;57:1807-11.
19. Wu T, Little TJ, Bound MJ, Borg M, Zhang X, Deacon CF, Horowitz M, Jones KL, Rayner CK. A protein preload enhances the glucose-lowering efficacy of vildagliptin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:511-7.
20. Gribble FM, Manley SE, Levy JC. Randomized dose ranging study of the reduction of fasting and postprandial glucose in type 2 diabetes by nateglinide (A-4166). *Diabetes Care* 2001;24:1221-5.
21. Kitabchi AE, Kaminska E, Fisher JN, Sherman A, Pitts K, Bush A, Bryer-Ash M. Comparative efficacy and potency of long-term therapy with glipizide or glyburide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 2000;319:143-8.
22. Cozma LS, Luzio SD, Dunseath GJ, Langendorg KW, Pieber T, Owens DR. Comparison of the effects of three insulinotropic drugs on plasma insulin levels after a standard meal. *Diabetes Care* 2002;25:1271-6.
23. Paterson MA, Smart CE, Lopez PE, McElduff P, Attia J, Morbey C, King BR. Influence of dietary protein on postprandial blood glucose levels in individuals with Type 1 diabetes mellitus using intensive insulin therapy. *Diabet Med* 2016;33:592-8.
24. Li L, Xu J, Zhu W, Fan R, Bai Q, Huang C, Liu J, Li Z, Sederholm M, Norstedt G, Wang J. Effect of a macronutrient preload on blood glucose level and pregnancy outcome in gestational diabetes. *J Clin Transl Endocrinol* 2016;5:36-41.
25. Akhavan T, Luhovyy BL, Brown PH, Cho CE, Anderson GH. Effect of premeal consumption of whey protein and its hydrolysate on food intake and postmeal glycemia and insulin responses in young adults. *Am J Clin Nutr* 2010;91:966-75.
26. Gunnerud UJ, Ostman EM, Björck IM. Effects of whey proteins on glycaemia and insulinaemia to an oral glucose load in healthy adults; a dose-response study. *Eur J Clin Nutr* 2013;67:749-53.
27. Akhavan T, Luhovyy BL, Panahi S, Kubant R, Brown PH, Anderson GH. Mechanism of action of pre-meal consumption of whey protein on glycemic control in young adults. *J Nutr Biochem* 2014;25:36-43.
28. Gunnerud UJ, Heinzle C, Holst JJ, Östman EM, Björck IM. Effects of pre-meal drinks with protein and amino acids on glycemic and metabolic responses at a subsequent composite meal. *PLoS One* 2012;7:e44731.
29. Dougkas A, Östman E. Protein-enriched liquid preloads varying in macronutrient content modulate appetite and appetite-regulating hormones in healthy adults. *J Nutr* 2016;146:637-45.
30. Tricò D, Baldi S, Tulipani A, Frascerra S, Macedo MP, Mari A, Ferrannini E, Natali A. Mechanisms through

- which a small protein and lipid preload improves glucose tolerance. *Diabetologia* 2015;58:2503-12.
31. Ma J, Jesudason DR, Stevens JE, Keogh JB, Jones KL, Clifton PM, Horowitz M, Rayner CK. Sustained effects of a protein 'preload' on glycaemia and gastric emptying over 4 weeks in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;108:e31-4.
  32. Mingnone LE, Wu T, Phillips LK, Bound MJ, Checklin H, Grivell J, Jones KL, Clifton PM, Horowitz M, Rayner CK. A whey/guar "preload" improves postprandial glycaemia and HbA1c in type 2 diabetes: a 12-week, single-blind, randomised and placebo controlled trial. Paper presented at: The 52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD); 2016 Sep 12-16; Munich, Germany. pS9.
  33. Kim EK, Oh TJ, Kim LK, Cho YM. Improving effect of the acute administration of dietary fiber-enriched cereals on blood glucose levels and gut hormone secretion. *J Korean Med Sci* 2016;31:222-30.
  34. Bae JH, Kim LK, Min SH, Ahn CH, Cho YM. Postprandial glucose-lowering effect of premeal consumption of protein-enriched, dietary fiber-fortified bar in individuals with type 2 diabetes mellitus or normal glucose tolerance. *J Diabetes Investig* 2018;9:1110-8.
  35. Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ, Pi-Sunyer FX, Mayer-Davis E, Kulkarni K, Geil P. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004;27:2266-71.
  36. Shukla AP, Iliescu RG, Thomas CE, Aronne LJ. Food order has a significant impact on postprandial glucose and insulin levels. *Diabetes Care* 2015;38:e98-9.
  37. Shukla AP, Andono J, Touhamy SH, Casper A, Iliescu RG, Mauer E, Shan Zhu Y, Ludwig DS, Aronne LJ. Carbohydrate-last meal pattern lowers postprandial glucose and insulin excursions in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000440.
  38. Kuwata H, Iwasaki M, Shimizu S, Minami K, Maeda H, Seino S, Nakada K, Nosaka C, Murotani K, Kurose T, Seino Y, Yabe D. Meal sequence and glucose excursion, gastric emptying and incretin secretion in type 2 diabetes: a randomised, controlled crossover, exploratory trial. *Diabetologia* 2016;59:453-61.
  39. Shukla AP, Dickison M, Coughlin N, Karan A, Mauer E, Truong W, Casper A, Emiliano AB, Kumar RB, Saunders KH, Igel LI, Aronne LJ. The impact of food order on postprandial glycaemic excursions in prediabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018. doi: 10.1111/dom.13503. [Epub ahead of print]
  40. Faber EM, van Kampen PM, Clement-de Boers A, Houdijk EC, van der Kaay DC. The influence of food order on postprandial glucose levels in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19:809-15.
  41. Tricò D, Filice E, Trifirò S, Natali A. Manipulating the sequence of food ingestion improves glycemic control in type 2 diabetic patients under free-living conditions. *Nutr Diabetes* 2016;6:e226.
  42. Imai S, Fukui M, Kajiyama S. Effect of eating vegetables before carbohydrates on glucose excursions in patients with type 2 diabetes. *J Clin Biochem Nutr* 2014;54:7-11.