

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TİP 1 DİYABETLİ ADÖLESANLARDA PROTEİN VE  
YAĞLARIN POSTPRANDİYAL GLİSEMİK YANITA  
ETKİSİ VE BU YANITIN İNSÜLİN REJİMİYLE  
YÖNETİMİNİN İNCELENMESİ**

**Uzm. Dyt. Nurcan BAĞLAM**

**Beslenme ve Diyetetik Programı**

**DOKTORA TEZİ**

**ANKARA**

**2021**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TİP 1 DİYABETLİ ADÖLESANLARDA PROTEİN VE  
YAĞLARIN POSTPRANDİYAL GLİSEMİK YANITA ETKİSİ VE  
BU YANITIN İNSÜLİN REJİMİYLE YÖNETİMİNİN  
İNCELENMESİ**

**Uzm. Dyt. Nurcan BAĞLAM**

**Beslenme ve Diyetetik Programı  
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Hülya GÖKMEN ÖZEL**

**ANKARA  
2021**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TİP 1 DİYABETLİ ADÖLESANLARDA PROTEİN VE YAĞLARIN POSTPRANDİYAL**  
**GLİSEMİK YANITA ETKİSİ VE BU YANITIN İNSÜLİN REJİMİYLE YÖNETİMİNİN**  
**İNCELENMESİ**

**Nurcan BAĞLAM**  
**Prof. Dr. Hülya GÖKMEN ÖZEL**

Bu tez çalışması 17.02.2021 tarihinde jürimiz tarafından “Beslenme ve Diyetetik Programı” nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:** *Prof. Dr. Seyit Mehmet MERCANLIGİL*  
*(Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi)*

**Üye:** *Prof. Dr. Emine YILDIZ*  
*(Doğu Akdeniz Üniversitesi)*

**Üye:** *Prof. Dr. Gül KIZILTAN*  
*(Başkent Üniversitesi)*

**Üye:** *Prof. Dr. Zeynep Alev ÖZÖN*  
*(Hacettepe Üniversitesi)*

**Üye:** *Prof. Dr. Zehra BÜYÜKTUNCER DEMİREL*  
*(Hacettepe Üniversitesi)*

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

*Prof. Dr. Diclehan ORHAN*  
**Enstitü Müdürü**

## YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanımına açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinleri yazılı izni alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricinde YÖK Ulusal Tez Merkezi/ H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6. ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir.

17/02/2021

**Uzm. Dyt. Nurcan BAĞLAM**

*1“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”*

- (1) *Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.*
- (2) *Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.*
- (3) *Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir*

*\* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.*

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Hülya GÖKMEN ÖZEL danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

17/02/2021

**Uzm. Dyt. Nurcan BAĞLAM**

## TEŞEKKÜR

Tez danışmanım olarak doktora sürecim boyunca beni destekleyen, bilgi ve deneyimleri ile her konuda beni aydınlatan ve yüreklendiren sevgili hocam Sayın Prof. Dr. Hülya GÖKMEN ÖZEL'e,

Tez araştırmam boyunca her aşamada Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet konusunda bilgi ve deneyimleri ile her zaman yol gösterici olan Sayın Prof. Dr. Zeynep Alev ÖZÖN'e,

Tez İzleme Komitesi'nde yer alarak akademik desteklerinden dolayı Sayın Prof. Dr. Ayfer ALİKAŞİFOĞLU ve Prof. Dr. Gül KIZILTAN'a,

Tez araştırmam boyunca desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Elmas Nazlı GÖNÇ'e ve Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı çalışanlarına,

Tez araştırmamın veri toplama aşamasında büyük bir özveriyle desteklerini hissettiren ve çalışmanın başarıyla yürütülmesine katkı sağlayan Tıp 1 diyabetli bireylere ve ailelerine,

Doktora eğitimim süresince yardımını esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Beslenme ve Diyet Ünitesi diyetisyenleri çalışma arkadaşlarıma,

Bu süreçte beni hiç yalnız bırakmayan, en büyük destekçim Uzm. Dyt. Damla YILDIRIM'a,

Dostluğunu ve desteğini her zaman yüreğten hissettiğim Dr. Dyt. Feride AYYILDIZ ve Uzm. Dyt. Deniz KORKUT GENÇ'e,

Hayatımın her döneminde maddi ve manevi destekleri ile beni güçlendiren ve yüreklendiren aileme ve babam Refik ÇETİN'e,

Doktora sürecim başta olmak üzere hayatımın her aşamasında sevgi, destek, sabır ve anlayışını esirgemeyen ve karşılaştığım her güçlükte yoluma devam etmemi sağlayan yol arkadaşım, eşim Mehmet BAĞLAM'a,

Biricik kızım Beren BAĞLAM'a,

Ayrıca, doktora eğitimim boyunca "2211/A Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı" kapsamında maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a

İçten teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Bağlam, N. Tip 1 Diyabetli Adölesanlarda Protein ve Yağların Postprandiyal Glisemik Yanıtta Etkisi ve Bu Yanıtın İnsülin Rejimiyle Yönetiminin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Programı Doktora Tezi, Ankara, 2021.** Tek merkezli, randomize, insülin açısından tek kör planlanan bu çalışmada 12-18 yaş arası sürekli subkutan insülin infüzyonu (CSII) uygulayan 11 Tip 1 diyabetli adölesanda diyetle alınan protein ve yağın öğün sonrası kan glukoz düzeyleri üzerine etkisinin belirlenmesi ve bu etkinin insülin rejimiyle yönetiminin ve diyet yağı ile proteinlerin glukagon, glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve serbest yağ asidi (SYA) düzeylerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Tüm olgular 4 farklı gün hastaneye davet edilerek, 1 kez standart öğün (SÖ), 3 kez yüksek yağ yüksek proteinli (YYYP) öğün olmak üzere toplam 4 kahvaltı öğünü verilmiştir. Standart öğünde karbonhidrat sayımına göre, yüksek yağ yüksek proteinli (YYYP) öğünlerde ise karbonhidrat sayımı, karbonhidrat sayımına ek yağ sayımı ve yağ-protein sayımına göre insülin dozu ve verilmiş şekli belirlenmiştir. Yağ sayımı ve yağ-protein sayımı için hesaplanan ek doz insülin CSII ile 4 saat yayma olacak şekilde uygulanmıştır. SÖ ve YYYP öğünlerinden önce ve 30., 60., 90., 120., 240., 360. dakikalarda bireylerden venöz kan örnekleri alınarak plazma glukagon, GLP-1 ve SYA düzeyleri değerlendirilmiştir. Öğünlerin glukoz profiline etkileri değerlendirilirken öğün sonrası artımsal eğri altında kalan alanlar (iAUC) ve glukoz değerleri karşılaştırılmıştır. Bireylerin yaşlarının ortanca değeri 17,50 yıldır. Çalışmada kapiller ölçümle 240. dakikadan, interstisyel ölçümde ise 60. dakikadan itibaren öğünler arasında glukoz düzeylerinde farklılık olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Kapiller ölçümle YYYP öğünü sonrası kan glukoz düzeyinin 240., 300., ve 360. dakikalarda SÖ'ne göre anlamlı şekilde yüksek (sırasıyla  $p=0,003$ ,  $p=0.002$ ,  $p<0.001$ ), SÖ ile YYYP-b öğünlerinin kan glukoz değerlerinin benzer olduğu saptanmıştır. Öğün sonrası glisemik yanıt YYYP-b öğününde YYYP öğününe göre hem erken (0-120 dk iAUC) hem de geç dönemde (120-360 dk iAUC) anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p<0,001$ ). SÖ ve YYYP öğünleri sonrası plazma glukagon, GLP-1 ve SYA düzeyleri arasında fark bulunmamıştır ( $p<0,05$ ). Tip 1 diyabetli bireylerde yüksek proteinli yüksek yağlı öğünler özellikle geç postprandiyal dönemde glisemik yanıtta artışa neden olmaktadır. Sonuç olarak karışık öğünlerde insülin dozunun hesaplanmasında yalnızca karbonhidrat sayımı yerine karbonhidrat sayımına ek olarak yağ-protein sayımı yapılması ile öğün sonrası glisemik seyir iyileştirilmektedir. Ancak bireylerin yağ ve proteine olan duyarlılığı değerlendirilerek öneriler bireyselleştirilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Glisemik yanıt, karbonhidrat sayımı, Tip 1 diyabet, yağ ve protein sayımı

Bu tez çalışması, Hacettepe Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: THD-2019-18425).



## ABSTRACT

**Bağlam, N. Impact of Dietary Protein and Fat on Postprandial Glycemic Response in Adolescents with Type 1 Diabetes and Assessment of the Management of This Response Through Insulin Regimen. Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, Program of Nutrition and Dietetics, PhD Thesis, Ankara, 2021.** This study was designed as a mono-center, randomized single-blind study with regards to insulin, and conducted on 11 participants aged between 12-18 with Type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in order to determine the impact of dietary protein and fat taken on the postprandial blood glucose levels in adolescents with Type 1 diabetes, to assess the management of this impact through insulin regimen, and to analyze the effect of the dietary fat and protein on glucagon, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and free fatty acid (FFA) levels. Each volunteer was invited to the hospital on four different days and given four breakfast meals, one of which was a standard meal (SM) and three were high-fat-high-protein meals (HFHP). The insulin dose and its delivery method were based on carbohydrate counting in the SM and HFHP meal; additional fat counting and fat-protein counting were used to manage glucose in the HFHP-a and HFHP-b meals, respectively. The additional doses of insulin calculated by fat and fat-protein counting during the HFHP-a and HFHP-b meals, respectively were delivered via CSII as an extended bolus over 4 hours. The plasma glucagon, GLP-1 and FFA levels of the participants were assessed in venous blood samples drawn before and 30th, 60th, 90th, 120th, 240th, 360th minutes following the SM and HFHP meals. Whilst the effects of the meals on the glucose profile were assessed, the incremental area under the curve (iAUC) of 6 hours following the meals as well as glucose levels were compared. While the median age of the participants was 17.50 years. A significant difference between meals was found ( $p < 0.05$ ) after the 240th minute using the capillary glucose measurements, whereas a significant difference was present after the 60th minute in the interstitial glucose measurements. Capillary measurements revealed that the blood glucose level following the HFHP meal was significantly higher in the 240th, 300th and 360th minutes ( $p = 0.003$ ,  $p = 0.002$ ,  $p < 0.001$ , respectively) than that of SM. On the other hand postprandial glucose levels in SM and HFHP-b meal were similar. Postprandial glycemic response was significantly lower in HFHP-b meal in comparison to the HFHP meal, both in the early (0-120 min iAUC) and late (120-360 min iAUC) period ( $p = 0.001$  and  $p < 0.001$ , respectively). There was no difference between plasma glucagon, GLP-1 and FFA levels following the SM and HFHP meals ( $p < 0.05$ ). High-fat and high-protein meals cause an increase in glycemic response in participants with Type 1 diabetes particularly in the late postprandial period. This postprandial glycemic excursion can be improved using an insulin regimen based on fat-protein counting in addition to carbohydrate counting, instead of mere carbohydrate counting in mixed meals. However, recommendations should be individualized by evaluating the sensitivity of individuals to dietary fat and protein.

**Key words:** Carbohydrate counting, fat and protein counting, glycemic response, Type 1 diabetes.

This thesis project has been supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (Project Number: THD-2019-18425).

## İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| ONAY SAYFASI                               | iii  |
| YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI | iv   |
| ETİK BEYAN                                 | v    |
| TEŞEKKÜR                                   | vi   |
| ÖZET                                       | vii  |
| ABSTRACT                                   | viii |
| İÇİNDEKİLER                                | ix   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR                    | xiii |
| ŞEKİLLER                                   | xvi  |
| TABLolar                                   | xvii |
| <b>1. GİRİŞ</b>                            | 1    |
| 1.1. Kuramsal Yaklaşım ve Kapsam           | 1    |
| 1.2. Amaçlar                               | 2    |
| 1.3. Araştırmanın Varsayımları             | 2    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                   | 3    |
| 2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus               | 3    |
| 2.2. Epidemiyoloji                         | 3    |
| 2.3. Tanı Kriterleri                       | 4    |
| 2.4. Etiyoloji                             | 4    |
| 2.4.1. Genetik Etmenler                    | 4    |
| 2.4.2. İmmünolojik Etmenler                | 5    |
| 2.4.3. Çevresel Etmenler                   | 6    |
| 2.5. Fizyopatoloji                         | 7    |
| 2.6. Klinik Bulgular                       | 8    |
| 2.7. Komplikasyonlar                       | 9    |
| 2.7.1. Akut Komplikasyonlar                | 9    |
| 2.7.2. Kronik Komplikasyonlar              | 11   |
| 2.8. Tip 1 Diyabette Tedavi Yaklaşımları   | 15   |
| 2.8.1. İnsülin Tedavisi                    | 15   |
| 2.8.2. Glisemik Kontrol                    | 18   |
| 2.8.3. Tıbbi Beslenme Tedavisi             | 23   |

|   |    |
|---|----|
| 2.8.4. Karbonhidrat Sayımı  | 24 |
| 2.9. Enerji ve Besin Ögesi Gereksinimleri   | 26 |
| 2.9.1. Enerji   | 26 |
| 2.9.2. Karbonhidrat   | 26 |
| 2.9.3. Protein  | 30 |
| 2.9.4. Yağ  | 30 |
| 2.9.5. Vitamin Mineral ve Antioksidanlar  | 32 |
| 2.9.6. Diyabetik Ürünler  | 32 |
| 2.10. Makro Besin Ögelerinin Kan Glukozu Üzerine Etkileri   | 32 |
| 2.10.1. Karbonhidratların Kan Glukozu Üzerine Etkisi  | 32 |
| 2.10.2. Proteinlerin Kan Glukozu Üzerine Etkisi   | 34 |
| 2.10.3. Yağların Kan Glukozu Üzerine Etkisi   | 35 |
| 2.11. Kan Glukozunun Düzenlenmesinde Rol Oynayan Hormonlar  | 37 |
| 2.11.1. Glukagon  | 37 |
| 2.11.2. İnkretinler   | 38 |
| 2.11.3. Ghrelin   | 38 |
| <b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>   | 40 |
| 3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi   | 40 |
| 3.2. Araştırmanın Genel Planı   | 40 |
| 3.3. Araştırma Verilerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi  | 43 |
| 3.3.1. Antropometrik Ölçümler   | 43 |
| 3.3.2. Bireylerin Besin Tüketim Durumlarının Değerlendirilmesi  | 43 |
| 3.3.3. Kahvaltı Menülerinin Planlanması   | 44 |
| 3.3.4. Standart Öğün ve Test Öğünleri için Gerekli İnsülin Dozlarının Belirlenmesi                                  | 45 |
| 3.3.5. Standart Öğün ve Test Öğünlerinden Sonra Glukoz Yanıtının İzlenmesi  | 47 |
| 3.3.6. Standart Öğün ve Test Öğünlerinde Glukoz, Glukagon, GLP-1, SYA Düzeylerinin Ölçümü                           | 48 |
| 3.3.7. Standart ve Test Öğünleri için Glisemik Yanıtın Değerlendirilmesi  | 49 |
| 3.3.8. Standart Öğün ve Yüksek Yağ Yüksek Proteinli Öğün için Glukagon, GLP-1 ve SYA Düzeylerinin Değerlendirilmesi | 50 |
| 3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi  | 52 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>4. BULGULAR</b>  | 54  |
| 4.1. Bireylerin Genel ve Hastalığa İlişkin Özellikleri  | 54  |
| 4.2. Bireylerin Antropometrik Özellikleri   | 57  |
| 4.3. Bireylerin Besin Tüketim Durumlarına İlişkin Özellikler  | 59  |
| 4.4. Test Diyetlerinin ve Uygulanan İnsülin Rejimlerinin Kapiller Kanda ve<br>İnterstisyel Sıvıda Glukoz Ölçüm Yöntemiyle Glisemik Yanıtta Etkisi   | 66  |
| 4.5. Standart ve Yüksek Yağ Yüksek Proteinli Öğün Sonrası Plazma Glukagon,<br>GLP-1 ve Serbest Yağ Asidi Düzeylerine İlişkin Bulgular               | 82  |
| 4.6. Test Diyetlerinin Hipoglisemi Gelişimi Açısından Değerlendirilmesi   | 88  |
| <b>5. TARTIŞMA</b>  | 89  |
| 5.1. Bireylerin Genel ve Hastalığa İlişkin Özelliklerinin Değerlendirilmesi   | 89  |
| 5.2. Bireylerin Antropometrik Özelliklerinin Değerlendirilmesi  | 92  |
| 5.3. Bireylerin Besin Tüketim Durumlarının Değerlendirilmesi  | 94  |
| 5.4. Test Diyetlerine ve Uygulanan İnsülin Rejimlerine İlişkin Kapiller Kanda<br>ve İnterstisyel Sıvıda Glisemik Yanıtın Değerlendirilmesi          | 101 |
| 5.4.1. Standart Öğün ve Test Öğünlerinin Enerji ve Makro Besin Ögesi<br>Bileşimleri   | 101 |
| 5.4.2. Standart Öğün ve Test Öğünleri Başlangıç Glukoz Düzeylerinin<br>Değerlendirilmesi  | 102 |
| 5.4.3. Protein ve Yağların Postprandiyal Glisemik Yanıtta Etkisinin<br>Değerlendirilmesi  | 103 |
| 5.4.4. Standart Öğün ve Test Öğünlerinin Postprandiyal Glisemik<br>Yanıtlarının Değerlendirilmesi   | 107 |
| 5.4.5. Yüksek Yağlı Yüksek Proteinli Öğünlerde Yağ Sayımı ve<br>Yağ-Protein Sayımının Postprandiyal Glisemik Yanıtta<br>Etkisinin Değerlendirilmesi | 110 |
| 5.4.6. Standart Öğün ve Test Öğünlerinin Rölatif Glisemik İndekslerinin<br>Değerlendirilmesi  | 114 |
| 5.4.7. Test Diyetlerinin Hipoglisemi Gelişimi Açısından Değerlendirilmesi   | 116 |
| 5.5. Standart ve Yüksek Yağ Yüksek Proteinli Öğün Sonrası Plazma<br>Glukagon, GLP-1 ve Serbest Yağ Asidi Düzeylerinin Değerlendirilmesi             | 117 |

|  |     |
|--|-----|
| 5.5.1. Standart ve Yüksek Yağ Yüksek Proteinli Öğün Sonrası<br>Plazma Glukagon Düzeylerinin Değerlendirilmesi          | 118 |
| 5.5.2. Standart ve Yüksek Yağ Yüksek Proteinli Öğün Sonrası Plazma<br>GLP-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi             | 120 |
| 5.5.3. Standart ve Yüksek Yağ Yüksek Proteinli Öğün Sonrası Plazma<br>Serbest Yağ Asidi Düzeylerinin Değerlendirilmesi | 121 |
| <b>6. SONUÇLAR</b>   | 124 |
| <b>7. ÖNERİLER</b>   | 130 |
| <b>8. KAYNAKLAR</b>  | 132 |
| <b>9. EKLER</b>  |     |
| <b>EK-1:</b> Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Ebeveyn/vasi için)   |     |
| <b>EK-2:</b> Yazılı Rıza Formu (12-15 yaş ve 16-18 yaş gönüllüler için)  |     |
| <b>EK-3:</b> Etik Kurul Onayı  |     |
| <b>EK-4:</b> Orjinallik Ekran Çıktısı  |     |
| <b>EK-5:</b> Dijital Makbuz  |     |
| <b>10. ÖZGEÇMİŞ</b>  |     |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| <b>%</b>                    | Yüzde   |
| <b>µg</b>                   | Mikrogram   |
| <b><math>\bar{X}</math></b> | Ortalama  |
| <b>ACR</b>                  | Albümin Kreatinin Oranı (Albumin Creatinine Ratio)  |
| <b>ADA</b>                  | Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association)  |
| <b>ADI</b>                  | Kabul Edilebilir Günlük Alım (Acceptable Daily Intake)  |
| <b>AER</b>                  | Albümin Atılım Oranı (Albumin Excretion Rate)   |
| <b>AHA</b>                  | Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association)  |
| <b>AUC</b>                  | Eğri Altında Kalan Alan (Area Under the Curve)  |
| <b>BEBİS</b>                | Beslenme Destekli Bilgisayar Bilgi Sistemi  |
| <b>BKİ</b>                  | Beden Kütle İndeksi   |
| <b>β-OHB</b>                | Betahidroksibütirik asit  |
| <b>cm</b>                   | Santimetre  |
| <b>CSII</b>                 | Sürekli Subkutan İnsülin İnfüzyonu (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion)                                   |
| <b>CGM</b>                  | Sürekli Glukoz İzlemi (Continuous Glucose Monitoring)   |
| <b>CGMS</b>                 | Sürekli Glukoz İzleme Sistemi (Continuous Glucose Monitoring System)  |
| <b>DCCT</b>                 | Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (Diabetes Control and Complications Trial)                       |
| <b>DHA</b>                  | Dokozahexaenoik Asit  |
| <b>dL</b>                   | Desilitre   |
| <b>DRI</b>                  | Diyet Referans Alımı (Dietary Reference Intake)   |
| <b>E</b>                    | Enerji  |
| <b>EDIC</b>                 | Diyabet Müdahale ve Komplikasyonları Epidemiyolojisi (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) |
| <b>ELİSA</b>                | Enzim Bağlı İmmünosorbent Deneyi (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)  |
| <b>EPA</b>                  | Eikozapentaenoik Asit   |
| <b>ESRD</b>                 | Son Dönem Böbrek Yetmezliği (End Stage Renal Disease)   |
| <b>FGMS</b>                 | Flash Glukoz İzleme Sistemi (Flash Glucose Monitoring System)   |

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>FID</b>             | Besin İnsülin İhtiyacı (Food Insulin Demand)  |
| <b>FII</b>             | Besin İnsülin İndeksi (Food Insulin Index)  |
| <b>FPU</b>             | Yağ Protein Ünitesi (Fat Protein Unit)  |
| <b>g</b>               | Gram  |
| <b>GH</b>              | Büyüme Hormonu (Growth Hormone)   |
| <b>GI</b>              | Glisemik İndeks   |
| <b>GIP</b>             | Gastrik İnhibitör PoliPeptit  |
| <b>GLP-1</b>           | Glukagon Benzeri Peptit 1 (Glucagon-like peptide 1)   |
| <b>GY</b>              | Glisemik Yük  |
| <b>HbA1c</b>           | Glikozile Hemoglobin  |
| <b>HCO<sub>3</sub></b> | Bikarbonat  |
| <b>HLA</b>             | İnsan Lökosit Antikoru (Human Leukocyte Antigens)   |
| <b>H<sub>2</sub>O</b>  | Su  |
| <b>IDF</b>             | Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)  |
| <b>IGF-1</b>           | İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü – 1 (Insulin Like Growth Factor-1)   |
| <b>IGFBP</b>           | İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein (Insulin Like Growth Factor Binding Protein)               |
| <b>ISPAD</b>           | Uluslararası Çocuk ve Ergen Diyabet Topluluğu (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) |
| <b>IY</b>              | İnsülin Yüğü  |
| <b>iAUC</b>            | Artımsal Eğri Altında Kalan Alan (Incremental Area Under the Curve)   |
| <b>kg</b>              | Kilogram  |
| <b>kj</b>              | Kilojul   |
| <b>kcal</b>            | Kilokalori  |
| <b>KVH</b>             | Kardiyovasküler Hastalık  |
| <b>K/İ</b>             | Karbonhidrat / İnsülin Oranı  |
| <b>LDL</b>             | Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)   |
| <b>L</b>               | Litre   |
| <b>m<sup>2</sup></b>   | Metrekare   |
| <b>MDI</b>             | Çoklu doz insülin enjeksiyonu (Multiple Daily Injections)   |

|              |  |
|--------------|--|
| <b>mEq</b>   | Miliekivalan   |
| <b>mg</b>    | Miligram   |
| <b>mL</b>    | Mililitre  |
| <b>mmol</b>  | Milimol  |
| <b>MUFA</b>  | Tekli Doymamış Yağ Asidi (Monounsaturated Fatty Acid)  |
| <b>n</b>     | Sayı   |
| <b>NCEP</b>  | Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Programme)                 |
| <b>NICE</b>  | Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (National Institute for Clinical Excellence)   |
| <b>NPDR</b>  | Proliferatif Olmayan Diyabetik Retinopati (Nonproliferative Diabetic Retinopathy)            |
| <b>NPH</b>   | Orta Etkili İnsülin Türü (Nötral Protein Hegadorn)   |
| <b>OGTT</b>  | Oral Glukoz Tolerans Testi   |
| <b>PDR</b>   | Proliferatif Diyabetik Retinopati (Proliferative Diabetic Retinopathy)                       |
| <b>pH</b>    | Asit/baz ölçü birimi (Power of Hydrogen)   |
| <b>pmol</b>  | Pikomol  |
| <b>pPARs</b> | Peroksizom Proliferatörü ile Aktive Reseptörler (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) |
| <b>PUFA</b>  | Çoklu Doymamış Yağ Asidi (Polyunsaturated Fatty Acid)  |
| <b>RDA</b>   | Tavsiye Edilen Günlük Alım (Recommended Daily Allowance)                                     |
| <b>RPM</b>   | Dakikadaki Devir Sayısı (Rate Per Minute)  |
| <b>SD</b>    | Standart Sapma (Standard Deviation)  |
| <b>SÖ</b>    | Standart Öğün  |
| <b>SPSS</b>  | Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (Statistical Package for the Social Sciences)         |
| <b>SYA</b>   | Serbest Yağ Asidi  |
| <b>TAG</b>   | Triaçilgliserol  |
| <b>tAUC</b>  | Toplam Eğri Altında Kalan Alan (Total Area Under the Curve)                                  |
| <b>TBSA</b>  | Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırmaları   |
| <b>WHO</b>   | Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)  |
| <b>YYYP</b>  | Yüksek Yağ Yüksek Protein  |



## ŞEKİLLER

| Şekil  | Sayfa |
|--|-------|
| 2.1. Sürekli insülin infüzyon pompasında kullanılan insülin bolus türleri  | 18    |
| 2.2. Makro besin öğelerinin kan glukozu üzerindeki etki mekanizmaları  | 33    |
| 3.1. Araştırmanın genel planı ve akış şeması   | 42    |
| 3.2. Standart öğün ve test öğünlerinden sonra elde edilen glukoz yanıtı  | 49    |
| 3.3. Glukagon, GLP-1 ve Serbest Yağ Asitlerinin değerlendirilmesinde toplam eğri altında kalan alanın (tAUC) hesaplanması                    | 51    |
| 3.4. Glukagon, GLP-1 ve Serbest Yağ Asitlerinin değerlendirilmesinde artımsal eğri altında kalan alanın (iAUC) hesaplanması                  | 52    |
| 4.1. Standart öğün ve test öğünleri sonrası bireylerin kapiller kan glukoz eğrisi  | 69    |
| 4.2. Standart öğün ve test öğünleri sonrası bireylerin interstisyel sıvıdaki glukoz eğrisi   | 70    |
| 4.3. Standart öğün ve test öğünleri sonrası bireylerin kapiller kan glukoz profili   | 73    |
| 4.4. Standart öğün ve test öğünleri sonrası bireylerin interstisyel sıvıdaki glukoz profili  | 74    |
| 4.5. Bireylerin standart öğün ve test öğünlerindeki kapiller kan glukoz yanıtına ait artımsal eğri altında kalan alan (iAUC)                 | 81    |
| 4.6. Bireylerin standart öğün ve test öğünlerindeki interstisyel sıvıdaki glukoz yanıtına ait artımsal eğri altında kalan alan (iAUC)        | 82    |
| 4.7. Standart ve yüksek yağ yüksek proteinli öğün sonrası bireylerin plazma glukagon düzeyleri   | 84    |
| 4.8. Standart ve yüksek yağ yüksek proteinli öğün sonrası bireylerin plazma GLP-1 düzeyleri  | 85    |
| 4.9. Standart ve yüksek yağ yüksek proteinli öğün sonrası bireylerin plazma serbest yağ asidi düzeyleri                                      | 85    |
| 4.10. Standart ve yüksek yağ yüksek proteinli öğünlere ait postprandiyal (A) Plazma glukagon (B) Plazma GLP-1 (C) Plazma SYA tAUC değerleri. | 87    |

## TABLOLAR

| <b>Tablo</b>   | <b>Sayfa</b> |
|--|--------------|
| 2.1. Diyabet tanı kriterleri   | 4            |
| 2.2. İnsülin türleri ve etki süreleri  | 16           |
| 2.3. Tip 1 diyabetli bireylerde kan glukoz hedeflerine yönelik öneriler  | 22           |
| 2.4. Diyetteki makro besin öğelerinin dağılımı   | 26           |
| 2.5. Çocuklarda yaşa göre posa gereksinmesi  | 29           |
| 3.1. Öğünlerin glisemik indeks ve glisemik yük hesaplama formülleri  | 44           |
| 3.2. Test kahvaltı öğünlerinin içeriği ve besinsel içerikleri  | 45           |
| 4.1. Bireylerin genel özelliklerinin cinsiyete göre ortanca ve alt-üst değerleri   | 54           |
| 4.2. Bireylerin insülin infüzyon pompasında uyguladıkları insülin dozları ve bazal/bolus oranları  | 55           |
| 4.3. Bireylerin HbA1c düzeylerine göre insülin dozu ve diyabet yaşı  | 56           |
| 4.4. Bireylere ve ailelerine yönelik bazı sosyo-demografik özelliklerin dağılımı (%)   | 57           |
| 4.5. Bireylerin antropometrik özelliklerinin cinsiyete göre ortanca ve alt-üst değerleri   | 58           |
| 4.6. Bireylerin cinsiyete göre boy uzunluğu ve BKİ Z skorlarının dağılımı (%)  | 58           |
| 4.7. Bireylerin çalışma öncesi besin tüketimine göre toplam enerji ve makro besin öğeleri günlük alımı ve gereksinmeyi karşılama durumu          | 61           |
| 4.8. Bireylerin çalışma öncesi besin tüketimine göre bazı mikro besin öğeleri günlük alımı ve gereksinmeyi karşılama durumu                      | 63           |
| 4.9. Bireylerin çalışma öncesi besin tüketimine göre öğünlerin ve ortalama bir günün toplamının glisemik indeks ve glisemik yük değerleri (n=11) | 65           |
| 4.10. Bireylerin çalışma öncesi besin tüketimlerine göre öğünlerin ve bir günün glisemik indeks ve glisemik yük değerlerinin dağılımı (%)        | 66           |
| 4.11. Standart öğün ve test öğünleri ile uygulanan insülin rejimlerinin postprandiyal kapiller kan glukoz yanıtına etkileri                      | 67           |
| 4.12. Standart öğün ve test öğünleri ile uygulanan insülin rejimlerinin intertisyel sıvıda postprandiyal glukoz yanıtına etkileri                | 68           |
| 4.13. Bireylerin standart öğün ve test öğünleri için kapiller başlangıç kan glukoz değerleri ile postprandiyal glukoz yanıtına göre dağılımı (%) | 71           |

|   |    |
|---|----|
| 4.14. Bireylerin standart öğün ve test öğünleri için interstisyel sıvıdaki başlangıç glukoz değerleri ile postprandiyal glukoz yanıtına göre dağılımı (%) | 72 |
| 4.15. Standart öğün ve test öğünlerinin kapiller postprandiyal 0-120 dk, 120-360 dk ve 0-360. dk kan glukoz düzeyi farkları                               | 75 |
| 4.16. Standart öğün ve test öğünlerinin interstisyel sıvıda postprandiyal 0-120 dk, 120-360 dk ve 0-360. dk glukoz düzeyi farkları                        | 76 |
| 4.17. Standart öğün ve test öğünleri sonrası kapiller en düşük ve en yüksek kan glukoz değerlerinin incelenmesi   | 77 |
| 4.18. Standart öğün ve test öğünleri sonrası interstisyel sıvıda en düşük ve en yüksek glukoz değerlerinin incelenmesi                                    | 78 |
| 4.19. Standart öğün ve test öğünlerinin erken ve geç postprandiyal kapiller glisemik yanıtta etkileri   | 79 |
| 4.20. Standart öğün ve test öğünlerinin interstisyel sıvıda erken ve geç postprandiyal glisemik yanıtta etkileri  | 80 |
| 4.21. Standart ve yüksek yağ yüksek proteinli öğünün postprandiyal plazma glukagon, GLP-1 ve serbest yağ asidi düzeylerine etkisi                         | 83 |
| 4.22. Standart ve yüksek yağ yüksek proteinli öğünün erken ve geç dönem postprandiyal plazma glukagon, GLP-1 ve serbest yağ asidi düzeylerine etkisi      | 86 |
| 4.23. Standart öğün ve test öğünlerinin izlem sırasında hipoglisemi gelişme durumlarının değerlendirilmesi  | 88 |

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Kuramsal Yaklaşım ve Kapsam

Tip 1 Diyabet çocukluk çağının en karmaşık kronik hastalıklarından biridir. Küresel olarak büyük ölçüde farklılık göstermekle birlikte Tip 1 diyabet insidansının yıllık %2-3 oranında artış gösterdiği bilinmektedir (1). Son yirmi yıldır fizyolojik insülin salınımını daha yakından taklit eden hızlı etkili ve uzun etkili insülin analogları dahil olmak üzere, insülin formülasyonlarındaki gelişmeler, Tip 1 diyabetin yönetiminde esnekliği ve etkinliği artırmıştır (2). Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması'na (DCCT) göre çoklu doz insülin uygulayan diyabetlilerin kan glukoz düzeylerinin sağlıklı bireylerdekine yakın seyrinin HbA1c düzeylerinde iyileşme ile birlikte mikro ve makrovasküler komplikasyonlarda azalma sağladığı gösterilmiştir (3). Bununla birlikte DCCT ve EDIC çalışmalarından elde edilen sonuçlar, ergenlik döneminde 5-7 yıllık zayıf glisemik kontrolün kronik komplikasyon riskinde artışa neden olduğunu vurgulamaktadır (3, 4).

Tip 1 diyabetli bireylerde optimal glisemik kontrole rağmen öğün sonrası hiperglisemi klinik bir zorluk olmaya devam etmektedir ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere uzun dönemli komplikasyonların gelişimi için bağımsız bir risk etmeni olarak tanımlanmıştır. Sürekli glukoz izlem sistemlerinin kullanımının artması ile farklı makro besin ögesi içeriğine sahip öğünlerin glisemik yanıtta etkileri daha da aydınlatılarak geleneksel insülin dozu stratejilerinin yeterince etkili olmadığına dair kanıtlar elde edilmiştir (5).

Tip 1 diyabetin yönetiminde yoğun insülin tedavisinin kullanılmasına bağlı olarak öğün zamanı insülin gereksinmesinin hesaplanmasında öğünden önceki kan glukoz düzeyi ve öğünün karbonhidrat içeriği temel alınmaktadır (6). Uluslararası rehberler öğündeki insülin dozlarının karbonhidrat sayımına göre belirlenmesini Tip 1 diyabetin yönetiminde temel stratejilerden biri olarak önermektedir. Ancak protein ve yağdan zengin öğünler de Tip 1 diyabetli bireylerde postprandiyal glisemik yanıtta artışa neden olabilmektedir. Bu bireylerde yalnızca karbonhidrat sayımının glisemik kontrolü sağlamada yetersiz kaldığı, protein ve yağların postprandiyal glisemik yanıtta artışa neden olduğu ve bu nedenle karışık öğün alan Tip 1 diyabetlilerin sadece

karbonhidratlara göre insülin dozunu belirlemek yerine öğündeki yağ ve protein miktarına göre de ek doz insülin yapmalarının gerekli olduğu savunulmaktadır (7).

## 1.2. Amaçlar

Bu çalışmanın amaçları, insülin pompa tedavisi alan Tip 1 diyabetli adölesanlarda diyetle alınan proteinlerin ve yağların glisemik yanıt üzerine etkilerinin belirlenmesi ve yağ-protein içeriği yüksek öğünler için öğün insülin dozunun hesaplanmasında karbonhidrat sayımına ek olarak yalnız yağ ya da yağ-protein sayımı yapılmasının glisemik yanıtı olan etkisinin incelenmesidir. Çalışmanın amaçlarından bir diğeri ise; yağ ve protein içeriği yüksek öğünün plazma glukagon, glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve serbest yağ asidi (SYA) düzeyleri üzerine etkisinin gözlemlenmesidir.

Bu amaçlar doğrultusunda;

- ✓ Tip 1 diyabetli adölesanlarda standart öğüne kıyasla yüksek yağlı yüksek proteinli test öğününden sonraki (postprandiyal) glukoz, glukagon, serbest yağ asidi ve GLP-1 yanıtlarının farklı olup olmadığının değerlendirilmesi,
- ✓ Tip 1 diyabetli adölesanlarda yüksek yağlı yüksek proteinli test öğünü için ihtiyaç duyulan öğün insülin dozunun hesaplanmasında model oluşturularak öğünden sonraki glisemik yanıtı iyileştiren en iyi modelin belirlenmesi hedeflenmektedir.

## 1.3. Araştırmanın Varsayımları

1. Tip 1 diyabetli bireylerde öğünde alınan karbonhidratların yanı sıra protein ve yağların da postprandiyal glisemik yanıt üzerinde etkisi vardır.
2. Tip 1 diyabetli bireylerde yüksek yağlı ve yüksek proteinli öğünlerde insülin dozu hesaplanmasında yalnızca karbonhidrat sayımı yerine karbonhidrat sayımına ek olarak yağ ve yağ-protein sayımı yapılması postprandiyal glisemik yanıt profili üzerinde daha olumlu bir etkiye sahiptir.
3. Tip 1 diyabetli bireylerde öğünde alınan protein ve yağların glisemik yanıt üzerindeki etkisinde gastrointestinal hormonlardan GLP-1'in ve glukagonun rolü bulunmaktadır.
4. Tip 1 diyabetli bireylerde öğünde alınan yağların glisemik yanıt üzerindeki etkisinde plazma SYA düzeyinin de etkisi vardır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus terimi, insülin salınımı ve/veya etkisinde yetersizlik sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi ile karakterize kompleks metabolik bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Yetersiz insülin salınımı ve/veya insüline karşı doku yanıtında azalma, hedef dokularda insülinin etkisinde azalmaya neden olarak karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında anormalliklere neden olmaktadır. Tip 1 Diabetes Mellitus ise çoğunlukla çocukluk yaş grubunda pankreasın beta hücrelerinin otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle harabiyete uğraması sonucu gelişen kısmi veya çoğunlukla mutlak insülin eksikliğiyle karakterize metabolik bozukluktur (8).

### 2.2. Epidemiyoloji

Tüm dünyada yılda yaklaşık olarak 96.000 15 yaş altı çocuk Tip 1 diyabet tanısı almaktadır (9). Çoğu Batı ülkesinde Tip 1 diyabet, çocukluk ve ergen diyabetinin %90'ından fazlasını, tüm diyabetli bireylerin ise %5-10'unu oluşturmaktadır. Bununla birlikte Tip 2 diyabete göre Tip 1 diyabetin ortaya çıkma sıklığı toplumlar arasında yaş ve ırk/etnik kökene göre farklı dağılım göstermektedir (10, 11).

Tip 1 diyabetin ortaya çıkma sıklığı ülkeler ve etnik gruplar arasında büyük ölçüde değişkenlik göstermektedir. Hastalığın en yüksek görülme oranı Finlandiya (12), Kuzey Avrupa (13-15) ve Kanada (16)'dadır. Tüm dünyada yaklaşık olarak 500.000 Tip 1 diyabetli çocuğun yaklaşık %26'sını Avrupa, %22'sini Kuzey Amerika ve Karayip bölgesindeki bireyler oluşturmaktadır (9). Asya'da ise Tip 1 diyabetin ortaya çıkma sıklığı oldukça düşük olup, Japonya'da bu oran yaklaşık yılda 2/100.000 (17) iken Çin'de 3,1/100.000 (18), Tayvan'da 5/100.000 (19)'dir. Ülkemizde Tip 1 diyabet insidansı ile ilgili ulusal ölçekte yayınlanmış bir çalışma bulunmamasına rağmen, Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) verilerine dayanan güvenilir bir araştırmanın sonuçları ülkemizde 18 yaş altında Tip 1 diyabet insidansını 10,8/100.000 olarak bildirmektedir (20).

### 2.3. Tanı Kriterleri

Amerikan Diyabet Birliği'ne (ADA) göre Diabetes Mellitus tanı kriterleri Tablo 2.1'de yer almaktadır. Herhangi birinin varlığı tanı konması için yeterlidir.

**Tablo 2.1.** Diyabet tanı kriterleri (21)

|   |   |
|---|---|
| 1 | Plazma glukoz konsantrasyonunun $\geq 200$ mg/dL olması ile birlikte diyabet semptomlarının varlığı ya da hiperglisemik kriz. |
| 2 | Açlık plazma glukozunun $\geq 126$ mg/dL olması (En az 8 saat açlık halinde)  |
| 3 | Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT* sırasında 2. saat plazma glukozunun $\geq 200$ mg/dL olması.                                |
| 4 | HbA1c değerinin $\geq \% 6,5$ olması**  |

\* Çocuklukta maksimum 75 gram olmak üzere 1,75 g/kg glukoz ile hazırlanan çözeltiyle glukoz yüklemesi.

\*\* HbA1c, ancak uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında tanı testi olarak kullanılabilir. Ülkemizde henüz HbA1c ölçüm testleri standardize edilemediği için tek başına tanı testi olarak kullanımı önerilmemektedir.

### 2.4. Etiyoloji

Tip 1 diyabet pankreatik beta hücrelerinin kronik immün aracılı yıkımı ile karakterize kısmi ya da çoğu olguda mutlak insülin eksikliği ile sonuçlanan bir hastalıktır. Olguların büyük çoğunluğu otoimmün aracılı pankreatik beta hücre yıkımı sonucu, pankreatik beta hücrelerin yaklaşık %90'ı yıkıma uğradıktan sonra klinik olarak semptomatik hale gelmektedir. Tip 1 diyabetin etiyolojisi birçok etmene bağlı olmakla birlikte, genetik yatkınlık, çevresel etmenler, immün sistem ve beta hücrelerinin patojenik süreçteki rolleri açık değildir (8).

#### 2.4.1. Genetik Etmenler

Tip 1 diyabet genellikle aile öyküsü olmayan bireylerde görülmektedir. Ancak hastaların akrabalarında yaşam boyu Tip 1 diyabet gelişme riski anlamlı şekilde artmaktadır (22). Genom çalışmalarında ve meta-analizlerde (23-25) 50'den fazla Tip 1 diyabet genetik risk lokusu tanımlanmıştır. Tip 1 diyabete yatkınlığa neden olan esas genler Major Histokompatibilite Kompleks (MHC) bölgesinde, 6. kromozomda bulunan İnsan Lökosit Antijen (HLA) genleridir. HLA kompleks polimorfik allelleri Tip 1 diyabet gelişiminde genetik riskin %40-50'sinden sorumludur (22). Tip 1

diyabet için genetik risk, hastalık riski üzerinde etkisi küçük olan diğer HLA olmayan genlere ya da lokuslarada bağlı olabilmektedir (26). Genom çalışmaları ile Tip 1 diyabet için 60'dan fazla risk bölgesi tespit edilmiştir (27). HLA olmayan risk bölgelerinin başlıcaları ise insülin-VNTR (Insuline-variable number of tandem repeats, INS (Insuline), PTPN22 (The protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22), CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4) ve IL2RA (Interleukin 2 receptor subunit alpha) genleridir (22, 26).

#### 2.4.2. İmmünolojik Etmenler

İnsan bağışıklık sistemi çok çeşitli antijenlerle karşı karşıya gelmektedir ve amacı yabancıları kendisinden ayırmaktır. Spesifik tanıma moleküllerinin repertuarı genetik olarak oldukça geniş çaplıdır. Bağışıklık mekanizmasındaki bozukluklar çeşitli otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (28). Son yıllarda T düzenleyici lenfositlerin (Treg) alt gruplarının bağışıklık yanıt sürecinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Tip 1 diyabetli hastalarda Treg'lerin kalitatif ve kantitatif açıdan eksik olduğu bulunmuştur. Bu durum immün yanıtı arttırarak zamanla otoimmün yanıtın başlamasına neden olmaktadır (29).

Tip 1 diyabette beta hücrelerinin yıkımı programlı hücre ölümü olarak bilinen apoptozis yoluyla gerçekleşmektedir. Hayvan çalışmaları ve in vitro çalışmalar (30-32) da beta hücrelerinin ölümünde apoptozisi desteklemektedir. Ancak insanlarda nekroz ve nekroptozis de önemli olabilmektedir. Tip 1 diyabet gelişiminden önce Langerhans adacıklarında T lenfositlerin, B lenfositlerin, makrofajların ve dentritik hücrelerin dahil olduğu kronik atrofik inflamasyon gözlenmektedir. Bu süreçte hasta asemptomatik ve öglisemiktir, süreç aylar hatta yıllar sürebilmektedir. Semptomatik hiperglisemi beta hücrelerinin büyük ölçüde yıkımından sonra ortaya çıkmaktadır (33).

Tip 1 diyabette klinik bulguların gelişiminden yıllar önce, immün yanıtın bozulmasında hücrel bağışıklığın da rolü bulunmaktadır. Tip 1 diyabetli bireylerde saptanan otoantikörler glutamik asit dekarboksilaz (GAD65), tirozil fosfataz (IA-2), insülin (IAA) ve çinko taşıyıcıya (ZnT8) karşıdır. Otoantikörler yaşamın oldukça erken yıllarında meydana gelmekle birlikte HLA-DR-DQ genlerinin varlığı diyabete yatkınlığı göstermektedir (34, 35).



### 2.4.3. Çevresel Etmenler

Son yıllarda bazı ülkelerde hastalığın görülme sıklığında artış bulunmaktadır. Tip 1 diyabetin ortaya çıkma sıklığındaki artış bazı toplumlarda HLA genotipi açısından orta veya düşük riske sahip bölgelerde görüldüğünden, hastalığın etiolojisinde çevresel etmenlerin rolünün büyük olduğunu vurgulamaktadır (36). Ayrıca tetikleyen bir çevresel etmen de hastalığın ortaya çıkışında rol oynamaktadır. Bu hipotez hastalığın gelişiminin monozigot ikizlerde eşit oranda olmamasıyla desteklenmektedir (37).

Pankreatik beta hücre yıkımını başlatan çevresel tetikleyiciler (enfeksiyon, beslenme, kimyasallar vb.) net olarak bilinmemektedir. Ancak süreç genellikle klinik semptomların ortaya çıkışından aylar hatta yıllar önce başlamaktadır (38). Enfeksiyon gibi çevresel etmenler benzer moleküler yapıya sahip beta hücrelerindeki antijenlere karşı çapraz reaktiviteyi ya da adacık dokusuna zarar verecek proinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyararak otoimmün aktivasyona neden olabilmektedir (37). Gebelik sırasında ya da bebeklik, çocukluk ve yetişkinlik çağında geçirilen enterovirüs enfeksiyonları hem adacık otoimmünitesi hem de Tip 1 diyabet gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (39, 40) ve enterovirüsler diyabetli bireylerin adacıklarında saptanmıştır (41). Doğumsal kızamıkçık sendromu da Tip 1 diyabet gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (42). Tip 1 diyabet gelişiminde CMV (sitomegalovirüs), kabakulak, influenza, rotavirüs ve H1N1'in rolü olup olmadığına dair yeterli veri bulunmamaktadır (8). Bunun yanı sıra birçok çalışmada (43, 44) en yüksek insidansın kış aylarında en düşük insidansın yaz aylarında olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular kış aylarında viral enfeksiyonların rezidüel beta hücre kütesinin öglisemiyi sürdürmeye yetecek insülin üretme kabiliyetini aşan metabolik strese neden olması ile ilişkilendirilmektedir. Glutensiz diyetle birlikte diyetten gliadin peptitlerinin elimine edilmesinin bağırsak geçirgenliğini azaltabileceği ve pankreatik otoimmünitenin gelişmesini önleyebileceği düşünülmektedir. Ancak glutensiz diyetin Tip 1 diyabetin ortaya çıkışında rolü olup olmadığına dair sonuçlar çelişkilidir (45). Ayrıca anne sütünün Tip 1 diyabetten koruyucu olduğuna ve inek sütü proteinleriyle erken tanışmanın hastalık riskini artırdığına dair pek çok çalışma mevcuttur (46-48). Bununla birlikte sistematik derlemeler ile meta analizlerdeki metodolojik sorunlar ve bireysel çalışmalardaki çelişkili sonuçlar nedeniyle net bir yargıya varılamamaktadır.

D vitamini eksikliğinin de patogeneizde rolü olup olmadığı üzerine çalışmalar mevcuttur. Ayrıca disbiyozisin bağışıklık sistemi gelişimi ve adacık otoimmüitesi ile ilişkili olduğu düşünölmektedir. Bağırsak mikrobiyotası bağırsak geçirgenliğinin düzenlenmesi ve bağışıklık sistemi gelişimi de dahil olmak üzere insan sağlığında temel rol oynamaktadır. Tip 1 diyabet hastalarında sayıları azalan ‘*Firmicutesler*’, ‘*Lactobasiller*’ ve ‘*Bifidobakteriler*’in bağışıklık sistemini düzenledikleri ve Treg hücre sayısını artırdıkları için koruyucu oldukları bilinmektedir. Bu nedenle hastalığa genetik olarak yatkın bireylerde probiyotik kullanımının hastalık riskini azalttığına dair insan (49) ve hayvan çalışmaları (50, 51) mevcuttur. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar az sayıda ve çelişkili olduğundan bağırsak mikrobiyotasının Tip 1 diyabet gelişiminde rolü net değildir (52).

## 2.5. Fizyopatoloji

Tip 1 diyabette meydana gelen metabolik değişikliklerin en önemli nedeni insülin eksikliği veya yokluğudur. Glukagon, katekolaminler (adrenalin, noradrenalin), kortizol ve büyüme hormonu gibi insülin karşıtı hormonların aktivasyonlarının artması da metabolik değişikliklerin ortaya çıkması ve ağırlaşmasına önemli katkıda bulunmaktadır. Genel olarak insülin organizmada anabolik, insülin karşıtı hormonlar ise katabolik etki göstermektedirler (53).

Tip 1 diyabetteki hormonal değişiklikler, uzun süren açlık durumundaki değişikliklere benzemektedir. İnsülin salınımı azalmıştır veya hiç yoktur. Glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu artmaktadır. İnsülin eksikliği nedeniyle glukoz hücre içine girememekte, kas ve karaciğerde glikojen halinde depo edilememektedir. Serbest yağ asitleri yağ dokusunda trigliserit haline dönüşmemektedir. Aminoasitler hücelere girip protein sentezinde kullanılamamaktadır. Sonuç olarak hiperglisemi, hiperlipidemi ve hiperaminoasidemi görölmektedir. Fakat dolaşımda hiperglisemiye karşın, gerçekte hücre ve dokularda glukoz açlığı söz konusudur. Bu durum ve insülin eksikliği, insülin karşıtı hormonların salınımının artmasına neden olmaktadır. Bu hormonların etkisiyle karaciğer ve kaslarda glikojen yıkımı (glikojenoliz), yağ dokusunda trigliserit yıkımı (lipoliz), kas dokusunda protein yıkımı (proteoliz), karaciğerde glukoneogenez ve ketogenez artmaktadır. Açlık durumundan farklı olarak Tip 1 diyabette insülin karşıtı hormonlar,

hiperglisemik bir durumda artmakta ve hiperglisemi, hiperlipidemi ve hiperaminoasideminin daha da ağırlaşmasına ve hiperketonemiye neden olmaktadır (53).

Hiperglisemi ekstrasellüler sıvı ozmolalitesini artırmakta ve hücre içi sıvı hücre dışı boşluğa geçmektedir. Plazma glukoz düzeyi, böbreklerin azami geri emilim kapasitesi olan 180 mg/dL'yi geçtiğinde, glukozüri ve buna bağlı olarak osmotik diürezle birlikte poliüri görülmektedir. Sıvı kaybı geçici olarak susuzluk duygusu ve aşırı su içme (polidipsi), enerji kaybı ise açlık duygusu ve aşırı yeme (polifaji) ile karşılanmaya çalışılmaktadır. Organizma alınan enerjiden yararlanamadığı ve idrarla glukoz şeklinde enerji kaybettiği için aşırı besin alımına karşın ağırlık kaybı görülmektedir (53).

İnsülin eksikliği ve glukagon, katekolaminler ve büyüme hormonu gibi lipolitik hormonların artması, serbest yağ asitleri ve gliserolün plazma düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır. Serbest yağ asitleri, organizmanın kullanabileceği miktarı geçince fazlası karaciğerde keton cisimcikleri olarak isimlendirilen aseton, asetoasetik asit ve beta-hidroksi bütirik aside dönüşmektedir. İnsülin, keton üretimini baskılamakta, glukagon uyarmaktadır. Keton cisimcikleri, kaslar ve beyin tarafından yakıt olarak kullanılabilir. Dokuların kullanım kapasitesini aşan miktarda keton cisimcikleri oluştuğunda ortaya çıkan asidoz akciğer ve böbreklerle düzeltilmeye çalışılırken, bir kısmı da tampon sistemleri ile nötralize edilmeye çalışılmaktadır. Nefeste aseton kokusu görülürken, idrarda keton atılmaktadır. Bu sırada organizma tampon maddelerini kaybetmektedir. Eksi yüklü  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  ve  $\text{CO}_2$ 'ye ayrışmaktadır. Açığa çıkan su idrarla atılırken kanda  $\text{CO}_2$ 'nin artması solunum merkezini uyarmakta ve solunum sıklığı ile derinliği artmaktadır (Kussmaull solunumu). Keton cisimciklerinin plazma düzeyleri organizmanın tamponlama ve akciğerlerle böbreklerin atım kapasitesini aştığında asidoz tablosu ortaya çıkmaktadır (37, 53).

## 2.6. Klinik Bulgular

Yeni tanı Tip 1 diyabet, pediatrik hastaların çoğunda klasik poliüri ve polidipsi semptomları ve daha az sıklıkla polifaji ve kilo kaybı ile ortaya çıkmaktadır. Bazı çocuklarda semptomların başlangıcı hızlı ve günler içerisinde diyabetik ketoasidoz görülürken, bazı çocuklarda ise semptomlar birkaç ay içerisinde

gelişmektedir. Çoğu zaman bu belirtiler gece idrar kaçırma atağında sonra daha belirgin hale gelmektedir (37). Hastalarda sıklıkla halsizlik gibi belirgin olmayan belirtilerin yanı sıra bulanık görme de meydana gelebilmektedir. Tip 1 diyabette klinik bulgular, acil olmayan bulgulardan şiddetli dehidrasyon, şok ve diyabetik ketoasidoza değişen bir yelpazede çeşitlilik göstermektedir. İdrarda glukoz ve keton atılımı da klinik bulgular arasındadır. Kanda glukozun  $\geq 200$  mg/dL olması tanıyı doğrulamaktadır (37, 54).

## **2.7. Komplikasyonlar**

Tip 1 diyabete bağlı gelişen komplikasyonlar akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere iki başlık altında incelenmektedir. En sık karşılaşılan akut komplikasyonlar diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemidir ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden komplikasyonlardır (1).

### **2.7.1. Akut Komplikasyonlar**

#### **Diyabetik Ketoasidoz**

Yeni tanı alan Tip 1 diyabetli bireylerde insülin eksikliği, daha önce tanı almış bireylerde ise yetersiz insülin kullanımı ya da insülin enjeksiyonunun atlanması, enfeksiyon, travma ve cerrahi müdahale gibi durumlarda ortaya çıkan akut bir komplikasyondur (55). Tanı için hiperglisemi (kan glukozunun 200 mg/dL üzerinde olması), asidoz (venöz pH  $<7,3$  ve/veya plazma  $\text{HCO}_3^- <15$  mEq/L) ve ketonemi/ketonüri ( $>3$  mmol/L) kriterlerinden her üçünün karşılanması gerekmektedir (55). Çocuk ve adölesanlarda başlangıçta semptomlar poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı olmakla birlikte giderek şiddetlenmektedir. Asidoz geliştiğinde iştah kaybı, bulantı, kusma ve karın ağrısı görülmektedir. Ketoasidozu kompanse edebilmek için Kussmaul solunumu gelişmektedir. Müdahale edilmediği takdirde asidoz ve hiperozmolarite kötüleştikçe nörolojik bulgular bozulmaktadır (37). Klinik ve laboratuvar değerlendirmenin ardından intravenöz sıvı ve insülin tedavisi uygulanmaktadır (55).

## Hipoglisemi

Diyabetli bireylerde hipoglisemi kan glukoz düzeyinin 70 mg/dL ve altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır (37). Semptomatik hipoglisemi, kişinin hipoglisemiye girdiğini hissettiği, kan glukozunu ölçüp <70 mg/dL olduğunu gördükten sonra bunu düzeltmek için harekete geçebildiği durumdur. Asemptomatik hipoglisemi ise, kan glukozu düzeyinin <70 mg/dL olarak ölçülmesine rağmen, kişinin bunu hissetmediği durumu tanımlamaktadır. Diyabetli bireylerde ağır hipoglisemi ise kan glukoz düzeyinin 50 mg/dL'nin altında olduğu veya kişinin yardımsız olarak hipoglisemiyi düzelterek adımları atamayacak durumda ve/veya bilincin kapalı olduğu hipoglisemi tablosudur (56). Hipogliseminin başlangıç semptomları titreme, solgunluk, halsizlik, terleme, anksiyete, açlık, taşikardi ve geçici kognitif bozulma şeklindedir. Ağır hipoglisemi ise kardiyak ritim bozukluğu, nöbet, fokal nörolojik anormallikler ve nadiren kalıcı nörolojik bozukluk ve ölüme yol açan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (37).

Ağır olmayan hipoglisemide kan glukozunu hızlı şekilde yükseltmek için kan glukozunu hızlı yükselten karbonhidrat kaynaklarının alınması önerilmektedir. Bunun için alınması gereken glukoz miktarı vücut ağırlığına ve hedeflenen kan glukozu düzeyine göre değişmektedir. ISPAD (Uluslararası Çocuk ve Ergen Diyabet Topluluğu) hipoglisemi tedavisinde 0,3 g/kg basit şeker alımını önermektedir (57). Kanada Klinik Uygulama Kılavuzu'na göre ise 5 yaşın altında 5 gram, 5-10 yaş arası 10 gram, 10 yaş üzeri için 15 gram sükröz/glukoz alımı önerilmektedir (58). Uygun miktarda glukoz alındıktan 10-15 dakika sonra kan glukozu yeniden ölçülmelidir. Uygulamadan sonra kan glukozu > 70 mg/dL oldu ise 10-15 gr kompleks karbonhidrat (tost, süt gibi) içeren ek ara öğün önerilmektedir. İnsülin pompası kullananlarda ise hipoglisemi düzeltildikten sonra ek ara öğün verme gerekliliği bulunmamaktadır. Kan glukozu istenen düzeye gelmediyse, sükröz/glukoz uygulaması tekrar edilmelidir. İlk uygulamadan sonra kan glukozu düşmeye devam ediyorsa veya 2 kez sükröz/glukoz verilmesine rağmen kan glukozu yükseltilemediyse glukagon uygulanmalıdır (56).

Hipoglisemi nedeniyle bilinç bozukluğu oluşan veya bilinci kapanan, nöbet geçiren veya ağızdan besin alamayacak durumda olan olgulara glukagon uygulanmalıdır. Önerilen doz <12 yaş için 0,5 mg, ≥ 12 yaş için 1 mg veya 10-30 µg/kg'dır. Glukagon intramuskuler, deri altına ve intravenöz olarak

uygulanabilmektedir. Diyabet eğitimi ile hasta ve ailesine erken hipogliseminin semptomlarını tanıma ve hipogliseminin yönetimi öğretilmelidir (56).

### **2.7.2. Kronik Komplikasyonlar**

Tip 1 diyabetin uzun dönem komplikasyonları kronik hipergliseminin toksik etkisinden kaynaklanmakta olup hem mikrovasküler hastalık (nefropati, retinopati, nöropati) hem de makrovasküler hastalık (koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, felç) olarak ortaya çıkmaktadır. Büyük çaplı prospektif çalışmalarda sıkı glisemik kontrolün bu etkileri azaltmada önemli rol oynadığı gösterilmiştir (3, 59). Genellikle yetişkinliğe kadar bu komplikasyonların klinik etkileri görülme bile altta yatan patofizyolojik süreç tanıdan hemen sonra başlamaktadır. Ayrıca sigara, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi modifiye edilebilir ve önlenebilir risk etmenlerinin kontrol altına alınması ergenlik çağında önem kazanmaktadır. Bu nedenle gelecekte oluşabilecek morbiditelerin minimize edilmesi ve önlenmesi için çocukluk çağı kilit rol oynamaktadır (37).

#### **Diyabetik Nefropati**

Diyabetik nefropati Tip 1 diyabetli genç yetişkinler arasında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (60). Diyabetik nefropatinin ilk göstergelerinden birisi albüminüridir. Albüminürinin izleminde albümin/kreatinin oranı (ACR) kullanılmaktadır. ACR'nin spot idrarda kızlarda 3,5 - 25 mg/mmol ya da 42 - 300 mg/g, erkeklerde 2,5 - 25 mg/mmol ya da 30 - 300 mg/g aralığında olması albüminüri olarak tanımlanmaktadır (60).

Tip 1 diyabetli bireylerde böbreklerde meydana gelen değişiklikler genellikle böbrek morfolojisi ve işlevinde özgül ve ilerleyici değişiklikleri yansıtan beş evreye ayrılmaktadır. En erken aşama glomerüler hipertrofi, hiperfiltrasyon ve hiperperfüzyon ile karakterizedir. Bunu diğer bir aşama olarak, normal aralıktaki albümin atılım oranlarında (AER) subklinik morfolojik değişiklikler ve artışlar izlemektedir (61). Albümin atılımındaki artışla birlikte, 24 saatlik idrarda 30 ila 300 mg/24 saat veya 20 - 200 µg/dk AER, albüminüri (özellikle "mikroalbuminüri") gelişimini işaret etmektedir (Evre 3), AER >200 µg/dak veya >300 mg/24 saat olduğunda proteinüri (Önceden "makroalbuminüri" olarak adlandırılırdı) olarak

adlandırılan Evre 4 gelişmekte ve herhangi bir tedavi uygulanmadığı takdirde son dönem böbrek hastalığına (ESRD) ilerleme görülmektedir (Evre 5) (62).

Net proteinüri veya ESRD gibi nefropatinin ileri evreleri, Tip 1 diyabeti olan çocuklarda ve ergenlerde nadir görülür olsa da, diyabet tanısından hemen sonra böbreklerde erken yapısal ve işlevsel değişiklikler gelişmekte ve sıklıkla ergenlik döneminde ilerlemektedir. Biyopsi çalışmaları, bazal membran kalınlaşması ve mezangial genişleme gibi böbrek lezyonlarının genç normoalbuminürik bireylerde saptanabileceğini ve bu değişikliklerin sonraki albuminüriyi öngörebildiğini göstermiştir (63).

Albuminüri ile birlikte AER < 200 µg/dk olması, uzun süredir nefropatinin erken klinik belirtisi ve proteinüriye ilerlemede anahtar risk etmeni olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, albuminüri vakalarının %40-50'si geçici veya aralıklı olabilmektedir ve nefropatinin ileri evreleriyle sonuçlanmayabilir (64). Ancak ADA (Amerikan Diyabet Birliği) 10 yaş ve üzerinde, en az 5 yıldır diyabetli tüm hastaların yılda bir kez mikroalbuminüri açısından taranmasını önermektedir (65).

### **Diyabetik Retinopati**

Diyabetik retinopati, sistemik hastalığa bağlı olarak gelişen, ilerleyici, retinada hem yapısal hem de işlevsel değişikliklere yol açan nörovasküler bir hastalıktır (55). Diyabetik retinopatiye bağlı değişiklikler retina sınırları içinde ise proliferatif olmayan diyabetik retinopati (NPDR), retinadan vitre içine doğru uzanıyorsa proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olarak evrelendirilmektedir (55). Diyabetik retinopatinin evreleri aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

*Proliferatif olmayan retinopati:* Mikroanevrizmalar, retinal kanamalar, iskemiye ve mikro tikanıklıklara bağlı pamuksu lekeler, protein ve lipid sızıntısı, retina içinde mikrovasküler anormallikler, venlerde dilatasyon ve kıvrılma ile karakterizedir. Hafif ve orta düzeyleri görmeyi tehdit edici değildir ve her zaman retinopatinin ciddi evrelerine ilerlemez (66).

*Ciddi proliferatif olmayan retinopati (proproliferatif olarak da bilinir):* Damar tikanıklığı, retinal kanama ve mikroanevrizmaların sayısı ile retina içindeki mikrovasküler anormalliklerde artış, belirgin venöz anormallikler, retinal sinir

liflerinde pamuksu lekelerin oluşumuna neden olan iskemi ve enfarktüsler ile karakterizedir (60).

*Proliferatif diyabetik retinopati (PDR):* Retina ve/veya camsı arka yüzeyde yeni damarlanma ile karakterizedir. Yeni damarlar, görmeyi tehdit edici şekilde vitreoretinal boşluğa yırtılabilir ya da kanama oluşturabilir (60).

*Diyabetik maküler ödem/makülopati:* Damar yapısında bozulma, santral retinada şişkinlik ve damar dışına sıvı sızması ile karakterizedir (60). Orta derecede görme kaybı nedenidir (55).

Ergenlerde diyabetli erişkinlere kıyasla proliferatif retinopati gelişme riski daha yüksektir (67). Özellikle glisemik kontrolü kötü bireylerde ilerleme hızlı olabilir (68). Bu nedenle ergenlik dönemi, erken diyabetik retinopati belirtileri ve önlenebilir risk etmenlerinin taraması için çaba gösterilmesi gereken dönemdir. Glisemik kontrolün zamanla iyileştirilmesi ile birlikte retinopati gerileyebilir (69). ADA en az 3 - 5 yıldır diyabetli tüm hastaların 10 yaşından sonra ilk oftalmolojik muayenelerinin yapılmasını ve rutin kontrollerini önermektedir (65).

### **Diyabetik Nöropati**

Diyabetik nöropati, sinir sisteminin farklı bölümlerini etkileyerek, periferik ve/veya otonom sinir sistemi ile ilgili farklı klinik bulgular oluşturabilmektedir (55, 60). Çocuklarda otonomik nöropatinin klinik semptomları nadirdir, ancak subklinik bulgular rapor edilmiştir (70). Diyabetik nöropati en çok glisemik kontrol (71) ve diyabet süresi ile ilişkilidir (72).

*Yaygın nöropati,* diyabetik nöropati ya da periferik nöropati olarak da bilinmektedir. Motor, duyuşsal ve otonom olmak üzere tüm periferik sinir liflerinin yaygın hasarıdır. Bu hasar sinsi ve aşamalı olarak gerçekleşmekte ve ilk önce duyuşsal kayıp ve daha sonra hafif motor işlev kaybı ile karakterizedir (73). Hastalar genellikle ellerde ve ayaklarda uyuşma, yanma ve karıncalanmadan şikayet etmektedirler (74).

*Otonom nöropati,* kardiyovasküler, ürogenital ve gastrointestinal başta olmak üzere birçok sistemi etkileyebilmektedir. Genel olarak, hasar yavaş ve kademeli olarak gerçekleşmektedir. Bariz otonom nöropati çocukluk ve ergenlik döneminde nadir görülürken, otonomik işlev kaybının gizli bulguları yaygındır ve diyabet tanısını aldıktan sonra bile hemen bulunabilmekte, ergenlikte hızlanabilmektedir (70).



Semptomlar ve inceleme etkilenen sisteme yönelik olarak yapılmalıdır. Otonom nöropati, postural hipotansiyon, diyabetik gastropareziye bağlı mide boşalmasında gecikme, kusma ve ishal, mesane kaslarında güçsüzlük, terleme anormallikleri, ışık refleksinde bozulma ve cinsel iktidarsızlığa neden olabilmektedir (75). Gençlerde otonom nöropati için risk etmenleri diyabet yaşı, glisemik kontrolün kötü, BKİ'nin (Beden Kütle İndeksi) yüksek olması (76) ve aldoz redüktaz gen polimorfizminin (AKR1B1) varlığı olarak sayılabilir (77). ADA puberteden itibaren yıllık ayak muayenesi önermektedir (65).

### **Makrovasküler Hastalıklar**

Aterosklerotik hastalık kötü kontrollü Tip 1 diyabetli hastalarda önemli bir komplikasyondur. Makrovasküler komplikasyonlar büyük (ana) damarlarda meydana gelen değişiklikler sonucunda ortaya çıkmaktadır (37). Makrovasküler komplikasyonlar olarak bilinen koroner arter hastalıkları, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalıkları erişkinlikten önce nadir görülmekle birlikte, koroner ve serebral vasküler hastalık için hassas bir belirteç olan karotid intima media kalınlığını değerlendiren çalışmalar (78, 79) intimanın Tip 1 diyabetli çocuk, ergen ve genç erişkinlerde aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrol grubuna göre daha kalın olduğunu göstermektedir (78).

Hipertansiyon, diyabetli hastalarda sağlıklı bireylere göre kardiyovasküler hastalık üzerinde daha fazla etkiye sahiptir (80). Kan basıncı kontrolü diyabette kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır (81). Kolesterol de aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır (82). Glisemik kontrolün kötü olması, potansiyel olarak aterojenik lipoprotein profilinde artışla ilişkilendirilmektedir (83). Bu nedenle damar yapısında uzun süreli ve temel değişikliklerin kontrolü iyi olmayan Tip 1 diyabetli bireylerde erken meydana gelmesi nedeniyle çocukluk çağında sıkı glisemik kontrolün önemi vurgulanmaktadır (84).

## 2.8. Tip 1 Diyabette Tedavi Yaklaşımları

### 2.8.1. İnsülin Tedavisi

İnsülin tedavisi Tip 1 diyabette tedavinin temelini oluşturmaktadır. İnsülin yerine koyma tedavisinin hedefi normal fizyolojik insülin salınımını taklit etmektir (85). İnsülin rejimi seçimi çocuğun yaşı, diyabet süresi, ailenin yaşam tarzı, okul desteği, sosyoekonomik etmenler, aile ve hasta tercihleri gibi birçok etmene bağlı olarak değişmektedir. Farklı insülin rejimleri uygulansa bile, tüm çocuklar glisemik hedefleri karşılamak amacıyla tedavi edilmelidir (86).

Güncel Tip 1 diyabet yönetiminde iki yöntem kullanılmaktadır: Çoklu doz insülin tedavisi (uzun etkili bazal insülin analogları ve hızlı etkili bolus insülin analogları) ve sürekli subkutan insülin infüzyon (CSII) tedavisi (58). Günde 1-2 doz uzun etkili insülin ile birlikte ana öğünlerde hızlı etkili insülinlerin kullanıldığı çoklu doz insülin tedavisi (MDI) şu an standart tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır (85). Önceleri Tip 1 diyabetli çocuklar günlük enjeksiyon sayısının azaltılması adına kısa ve orta etkili insülinler ile tedavi edilirken, gençlerin de dahil olduğu Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) ile, çoklu doz insülin tedavisinin normale yakın glisemik kontrol sağladığı ve diyabet komplikasyonlarının gelişim ve ilerleme riskini azalttığı gösterilmiştir (3). Yeni nesil hızlı ve uzun etkili insülin analogları farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleriyle fizyolojik insülin salınımına yakın etkinlik göstermektedirler (86).

Çoklu doz insülin tedavisinde hızlı etkili insülinler yemek için gereken insülin gereksinmesini karşılamaktadır ve bu nedenle ana öğünlerden önce uygulanmaktadır. Yemeklerden bağımsız olarak gün içinde açlık durumunda gereken insülin gereksinmesini karşılamak için ise orta veya uzun etkili insülin kullanılmaktadır. Bu insülin bazal insülin olarak adlandırılmaktadır (53). Tablo 2.2' de etki sürelerine göre insülinler yer almaktadır.

**Tablo 2.2.** İnsülin türleri ve etki süreleri (85)

| İnsülin türü                           | Etki                  |                  |                    |
|--|-----------------------|------------------|--------------------|
|  | başlama süresi (saat) | Tepe etki (saat) | Etki süresi (saat) |
| Hızlı etkili analoglar                 |                       |                  |                    |
| Aspart (Novolog)                       | 0,25-0,5              | 1-3              | 3-5                |
| Lispro (Humalog)                       | 0,25-0,5              | 1-3              | 3-5                |
| Glulisine (Apidra)                     | 0,25-0,5              | 1-3              | 3-5                |
| Regüler insülin                        |                       |                  |                    |
|  | 0,5-1                 | 2-4              | 5-8                |
| Orta etkili                            |                       |                  |                    |
| NPH                                    | 2-4                   | 4-8              | 12-18              |
| Uzun etkili analoglar                  |                       |                  |                    |
| Detemir (Levemir)                      | 2-4                   | yok              | 12-24              |
| Glargine (Lantus,<br>Basaglar, Toujeo) | 2-4                   | yok              | 24 saate kadar     |
| Degludec (Tresiba)                     | 2-4                   | yok              | >24                |

Bazal insülinin günlük toplam insülin dozuna oranı çocuğun/bireyin yaşına göre değişiklik göstermektedir. Bazal insülin dozunun hesaplanmasında kullanılan birkaç yöntem bulunsa da en sık kullanılanı 0,5-1,5 Ü/kg/gün üzerinden hesaplanan toplam günlük insülin dozunun %30 - %50'si olacak şekilde düzenlenmesidir (87).

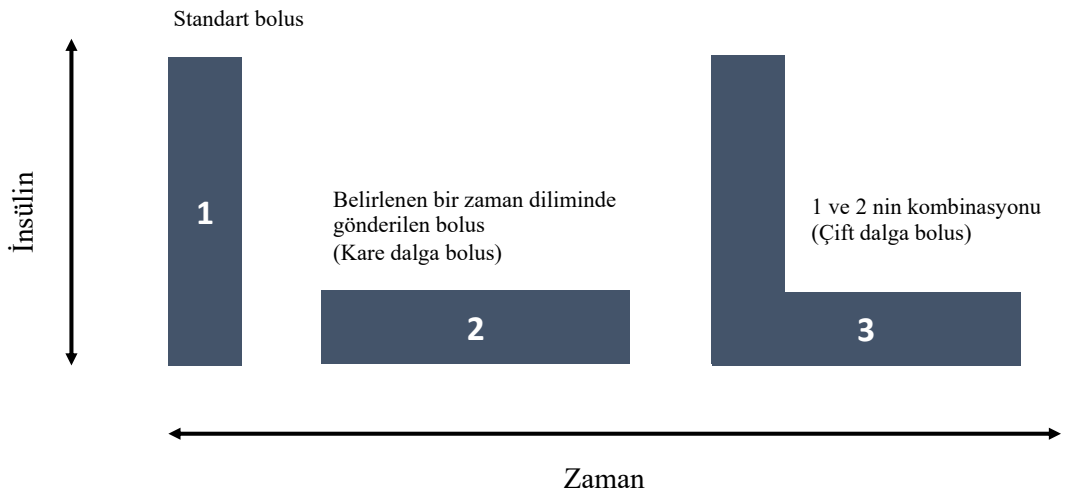
Bolus insülin dozlarının ayarlanmasında ise karbonhidrat sayımı yöntemi kullanılmaktadır. Bir ünite hızlı etkili insülinin karşıladığı miktar anlamına gelen karbonhidrat/insülin oranı (K/İ), 500 kuralı ile (500 sabit rakamı günlük toplam insülin dozuna bölünerek) tahmini olarak bulunmaktadır. Kısa etkili insülin kullanan bireylerde ise aynı yöntemle 450 kuralı uygulanmaktadır (87).

### **Sürekli Subkutan İnsülin İnfüzyonu (İnsülin Pompa Tedavisi)**

İnsülin pompasının popülaritesi son 20 yılda oldukça artmış durumdadır. Birçok insülin pompasının temel bileşenleri pompanın kendisi, değiştirilebilir insülin rezervuarı, yenilenebilir infüzyon setinden oluşmaktadır. İnsülin pompası, tıpkı insülin enjeksiyonlarında olduğu gibi vücuda insülin uygulamak için kullanılan bir yöntemdir

ve pankreasın insülin salınım şekline çok benzer biçimde insülin uygulanmasına olanak vermektedir. Uzun etkili insülin analoglarının yerine pompa hızlı etkili insülini yavaş ancak sık aralıklarla göndererek, bazal insülin gereksinmesini karşılamaktadır. Bu yaklaşım ile günün belli saatlerinde farklı bazal oranlarına izin vererek günlük döngü içerisinde insülin duyarlılığındaki değişkenliğe uygun bazal insülin gönderimini sağlamak, insülin pompasının temel avantajını oluşturmaktadır (37, 88). Sağlıklı bireylerde yemekle alınan karbohidratların dolaşıma geçmesi ile pankreastan iki fazlı insülin salınımı gerçekleşmektedir. Birinci hızlı fazı izleyen yavaş ve uzun etkili insülin salınımı olmakta ve yaklaşık 60 dakika devam etmektedir. Bu salınım bolus insülin olarak adlandırılmaktadır. İnsülin pompaları bu bazal ve bolus insülin salınımını taklit edecek biçimde geliştirilmiştir (88).

Şekil 2.1' de yer alan bolus türleri, insülin infüzyon pompası kullanan bireylerde daha iyi bir postprandiyal glisemik kontrolün sağlanması amacıyla öğünün glisemik indeksi ile protein ve yağ içeriğine göre diyabet ekibi tarafından önerilmektedir. Normal/standart bolus kullanılacak ise uygulanacak olan insülin dozu insülin miktarına göre 1-2 dakika içinde vücuda gönderilmektedir. Normal/standart bolus karbonhidrattan zengin, yağ ve protein içeriği yüksek olmayan besinler için uygun bir bolus seçeneğidir. Kare dalga bolusunda, bolus dozu 30 dakika ile 8 saat arasında seçilen süre içinde sabit hızda gönderilmektedir. Bu seçenek yağ ve protein içeriği yüksek olup karbonhidrat içeriği çok düşük olan besinlerde ya da öğünün uzun zamana yayılarak tüketildiği durumlarda kullanılmaktadır. Çift dalga bolusu ise hem karbonhidrat hem de yağ ve protein içeriği fazla olan öğünler için uygun bir seçenektir. Bu yöntemde bolusun belli bir miktarı standart bolus olarak gönderilir, kalanı ise istenen süre içinde kare dalga bolusu olarak sabit hızda gönderilmektedir. Örneğin protein ve yağ içeriği yüksek olduğu bilinen pizza gibi bir besin için çift dalga bolus yöntemi kullanılmaktadır (88).



**Şekil 2.1.** Sürekli insülin infüzyon pompasında kullanılan insülin bolus türleri (87).

Çoğu yeni nesil pompa ile kullanıcı, tükettiği karbonhidratın gramını ve o sıradaki kan glukoz değerini girerek, insülin:karbonhidrat oranı ve düzeltme faktörüne göre uygun bolus dozunu hesaplayabilmektedir. Ayrıca pompa bolus insülin uygulanacağı zaman matematiksel öngörü ile o anda dolaşımdaki aktif insülin miktarını da hesaplamaktadır (37).

Tip 1 diyabette tedavinin etkinliğinin değerlendirildiği uzun dönemli çalışmalara göre sürekli subkutan insülin infüzyonuyla tedavi edilen çocukların HbA1c düzeyleri ve hipoglisemi oranının düştüğü, diyabetle ilişkili yaşam kalitesi ve tedavi memnuniyetinin arttığı, hipoglisemi korkusunun azaldığı gösterilmiştir (89).

### 2.8.2. Glisemik Kontrol

Diyabetli çocuk ve ebeveyn diyabet ekibi tarafından önerilen glisemik hedeflere uyumun metabolik kontrolü iyileştirdiği bilinmektedir. Metabolik kontrolün iyileştirilmesi de Tip 1 diyabetli yetişkin ve adölesanlarda diyabetle ilişkili komplikasyonların hem başlamasını hem de ilerlemesini önlemektedir. DCCT çalışmasının kohortu (>1400 hasta) olarak katılımcıların 12 yıl takip edildiği Diyabet Müdahale ve Komplikasyonları Epidemiyolojisi (EDIC) çalışmasında erken, optimal

glisemik kontrol ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların azaltılabileceği gösterilmiştir (4).

### **Glikozile Hemoglobin (HbA1c)**

Glikozile hemoglobin son 8-12 hafta boyunca ortalama plazma glukoz düzeyinin tahmininde güvenilir bir parametredir (90). Kırmızı kan hücrelerinin döngüsünü etkileyen ve yapısının değiştiği bazı durumlarda (demir yetersizliği, B<sub>12</sub> vitamini yetersizliği, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği vb) HbA1c glisemik durumu doğru bir şekilde yansıtmayabilir. HbA1c glikozile hemoglobini değerlendirmek için tercih edilen standarttır ve tedavi etkinliğinin değerli bir göstergesidir. Glisemik hedeflerin takibinde 3 ayda bir ölçülmelidir (90).

### **Kapiller Kan Glukoz İzlemi**

Kapiller kan glukoz izlemi farmakolojik tedavi ve müdahalelerin etkinliğini değerlendirmede kullanılan pratik bir yöntemdir. Bireyin motivasyonunu ve tedaviye uyumunu artırmaktadır. Tip 1 diyabetli bireyler için kan glukozunun izlemi glisemik kontrolün iyileştirilmesi ve sürdürülmesi için elzemdir. Günlük öğünlerden önce ve sonra ile uykudan önce dahil olmak üzere 6-10 kez kan glukoz ölçümü Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda önerilmektedir. İhtiyaç duyulduğunda egzersiz, hastalık ve hipoglisemi semptomlarının varlığı gibi özel durumlarda da mutlaka kan glukoz ölçümü yapılmalıdır (85). Büyük bir kohort çalışmasında kendi kendine günde 3 ve üzerinde kan glukoz ölçümünün HbA1c'de klinik ve istatistiksel olarak %1 azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (91).

Kapiller kan glukoz ölçüm cihazları kullanılarak elde edilen kan glukoz sonuçları ile laboratuvarında ölçülen plazma glukozu arasında değişkenlik olabilmektedir. Kan glukozu 4,2 mmol/L (75 mg/dL) üzerinde olduğunda kapiller kan glukozu ile eşzamanlı ölçülen açlık plazma glukozu arasında <%15 bir fark kabul edilebilir olarak değerlendirilmektedir. Kapiller kan glukozu ölçümünün doğruluğunu sağlamak amacıyla yılda en az bir kez ya da HbA1c ile kan glukozu değerleri eşleşmediğinde venöz kan glukozu ölçülerek karşılaştırma yapılmalıdır (92).

## **Keton Ölçümü**

Kan glukoz değerlerinde yüksekliğin eşlik ettiği akut hastalık dönemlerinde, açlık kan glukoz seviyeleri yükseldiğinde (>252 mg/dL) veya diyabetik ketoasidoz semptomları (bulantı, kusma, karın ağrısı gibi) ortaya çıktığında, Tip 1 diyabetli tüm bireyler için keton testi önerilmektedir (93). Diyabetik ketoasidoz sırasında genellikle keton cisimcikleri arasında bulunan denge beta-hidroksibutirik asit ( $\beta$ -OHB) oluşumuna doğru kaymaktadır. Bu nedenle, kanda  $\beta$ -OHB düzeyini ölçen test yöntemleri, idrar asetoasetat veya aseton düzeyini ölçen yöntemlerden klinik olarak daha yararlı bilgi sağlamaktadır. Kapiller kanda keton ölçen cihazlar ketoasidoz gelişiminin önlenmesinde kullanılabilir. Bu cihazlar, özellikle sürekli insülin infüzyonu tedavisi uygulanan Tip 1 diyabetli bireylerde insülin uygulamasının kesintiye uğraması haline ketoasidozu önlemek amacıyla yararlı olabilmektedir (94).

## **Sürekli Glukoz İzleme Sistemi (CGMS)**

Sürekli glukoz izleme sistemi ile interstisyel sıvıdaki glukoz derişimi ölçülmektedir. Gerçek zamanlı (kişisel olarak da adlandırılan) CGM, anlık kan glukoz düzeylerini ve aşağı/yukarı eğilim oklarını göstermesinin yanı sıra glukoz düzeyi önceden belirlenmiş bir sınırın altına iner ya da üstüne çıkarsa alarm vererek kullanıcıya bilgi sağlamaktadır. Kör (profesyonel olarak adlandırılan) CGM, anlık kan glukoz seviyelerini kaydeder ancak görüntülemez, kaydedilen bilgiler sağlık profesyoneli tarafından geriye dönük olarak bilgisayar programına indirilebilmektedir. CGM teknolojisi deri altına yerleştirilmiş bir sensör, buna bağlı bir verici ve gerçek zamanlı CGM durumunda bir görüntüleme birimini (bağımsız ya da insülin pompasına entegre) içermektedir. CGM kapiller kan glukoz ölçümü yerine geçmemekle birlikte CGM cihazlarında kapiller kan glukoz ölçümü ile kalibrasyon gerekmektedir(90). Çalışmalar gerçek zamanlı CGM'nin, Tip 1 diyabetli çocuk ve yetişkinlerde HbA1c düzeyini tutarlı bir şekilde düşürdüğünü göstermiştir (95, 96). Ayrıca hipoglisemide geçirilen sürenin de kısaldığı gösterilmiştir (95).

### **Flash Glukoz İzleme Sistemi (FGMS)**

Flash glukoz izleme sistemi de (FGMS) interstisyel sıvıda glukoz düzeyini ölçmektedir, ancak CGM teknolojisinden çeşitli şekillerde farklılık göstermektedir. FGMS kendinden kalibrasyonludur ve kapiller kan glukozu ile kalibrasyona gerek duyulmamaktadır. Kan glukoz düzeyleri bir izleme cihazında sürekli olarak gösterilmemektedir. Bunun yerine istendiği zaman okuyucu sensöre yaklaştırıldığında kan glukoz düzeyi görüntülenmektedir. Ayrıca FGM'nin okuyucusu 15 dakikada bir kaydedilen son 8 saatlik profili grafik şeklinde görüntülemektedir. Bu nedenle, diyabetli birey günde 3 ve üzerinde sensör taramasını 8 saatten kısa aralıklarla yaptığında FGMS 24 saatlik kan glukoz profilini kaydetmektedir. Vücuda takılan sensör sürekli olarak 14 gün boyunca kullanılabilir. FGMS düşük ya da yüksek glukoz alarmı vermese de aşağı/yukarı eğilim oklarını göstermektedir (90).

Tip 1 diyabette yeni glukoz sensör teknolojisinin hipoglisemideki etkisini değerlendiren randomize kontrollü bir çalışmada (IMPACT), kapiller kan glukoz ölçümü kullanılmaksızın yalnızca FGMS ile hem çoklu doz hem de insülin pompa tedavisi uygulayan iyi kontrollü ( $HbA1c < \%7,5$ ) Tip 1 diyabetlilerde, hipogliseminin kontrol grubuna kıyasla %38 oranında azaldığı gösterilmiştir (97). Tablo 2.3'te Tip 1 diyabetli bireylerde kan glukoz hedeflerine yönelik öneriler yer almaktadır.



**Tablo 2.3.** Tip 1 diyabetli bireylerde kan glukoz hedeflerine yönelik öneriler  
(58, 98, 99)

| <b>Hedef HbA1c &lt; %7</b>   |             |              |            |                              |
|--|-------------|--------------|------------|------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bu hedef diyabetli çocuk ve aileleri için şiddetli hipoglisemiden, hafif ila orta şiddette hipoglisemiden ve aşırı stresten kaçınarak mümkün olduğunca normale yakın bir değere ulaşmak amacıyla kişiselleştirilmelidir.</li> <li>• Kişiselleştirilmiş bir hedef belirlerken göz önünde bulundurulması gereken etmenler; <ul style="list-style-type: none"> <li>○ İnsülin infüzyon pompası ve CGM dahil olmak üzere teknolojiye erişim</li> <li>○ Hipoglisemi ve hiperglisemi semptomlarını ifade edebilme</li> <li>○ Şiddetli hipoglisemi semptomlarına ilişkin farkındağa sahip olma</li> <li>○ Tedaviye uyum</li> <li>○ Sürekli düşük veya yüksek glukoz değerlerine sahip olma</li> <li>○ Endojen insülin yapımının devam edip etmediği<br/>(Balayı dönemi gibi)</li> </ul> </li> </ul> |             |              |            |                              |
| <b>Başarılı glisemik yönetim için gerekli unsurlar</b>   |             |              |            |                              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• En az 3 ayda bir kez HbA1c ölçümü</li> <li>• Günde 6-10 kez kan glukoz ölçümü ya da CGM kullanımı</li> <li>• Glukoz değerlerinin düzenli olarak gözden geçirilmesi</li> </ul>   |             |              |            |                              |
| <b>Glisemik hedefler</b>   |             |              |            |                              |
|  | <b>NICE</b> | <b>ISPAD</b> | <b>ADA</b> | <b>Kanada Ulusal Rehberi</b> |
| HbA1c (%)  | ≤ 6,5       | < 7          | < 7        | ≤ 7,5                        |
| Öğün öncesi kan glukozu (mg/dL)  | 70-126      | 70-130       | 90-130     | 72-144                       |
| Öğün sonrası kan glukozu (mg/dL)   | 90-162      | 90-180       | -          | 90-180                       |
| Uyku öncesi kan glukozu (mg/dL)  | 70-126      | 80-140       | 90-150     | -                            |

*NICE (Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü), ISPAD (Uluslararası Çocuk ve Ergen Diyabet Topluluğu), ADA (Amerikan Diyabet Birliği)*

### 2.8.3. Tıbbi Beslenme Tedavisi

Beslenme tedavisi, diyabet bakımı ve eğitiminin temel taşlarından biridir. Gençlerde besinsel gereksinimlere yönelik güçlü kanıtlar olmasına rağmen, beslenme yönetiminin bireyselleştirilmesi önemlidir. Beslenme tedavisi diyabet bakımının diğer bileşenleriyle birlikte kullanıldığında klinik ve metabolik sonuçları daha da iyileştirebilmektedir (100, 101).

Beslenme tedavisinin amaçları:

- Sosyal, kültürel ve psikolojik iyilik halini korurken yaşam boyu sağlıklı beslenme davranışı teşvik edilmelidir.
- Bireylerin, tüm besin gruplarından, sağlıklı seçenekleri içerecek şekilde, esansiyel besin öğelerini içerisinde barındıran, sağlıklı vücut ağırlığını sürdürebileceği, kan glukoz değerinin izlemi ve insülin rejimiyle uyumlu üç ana öğün alması sağlanmalıdır.
- Normal büyüme, gelişme ve sağlık için yeterli enerji ve besin ögesi alımı desteklenmelidir. Büyüme geriliği ve besin ögesi yetersizliklerine neden olabilecek kısıtlayıcı diyetlerden kaçınılmalıdır.
- Beden kütle indeksi ve bel çevresi normal aralıkta tutularak, düzenli fiziksel aktivite yapmaları desteklenmelidir.
- Glisemik kontrolü sağlamak için besin alımı, metabolik gereksinimler, enerji harcaması ve insülin etki profilleri arasında denge kurulmalıdır.
- Özellikle kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere mikro ve makrovasküler komplikasyon riski azaltılmalıdır.
- Davranış değişikliği ve olumlu beslenme alışkanlıklarının geliştirilmesi desteklenmelidir.
- Beslenme eğitimi ve öğün insülin dozlarının düzenlenmesinde sürekli glukoz izleme sistemi gibi diyabet teknolojileri kullanılmalıdır (7).

#### 2.8.4. Karbonhidrat Sayımı

Uluslararası rehberler öğündeki insülin dozlarının karbonhidrat sayımına göre belirlenmesini, Tip 1 diyabetin yönetiminde temel stratejilerden biri olarak önermektedir (102). Makro besin öğelerinden postprandiyal glukoz düzeyine en çok etkide bulunan besin ögesinin karbonhidratlar olması (103) ve öğündeki insülin dozu ile tüketilen karbonhidrat miktarının doğrusal ilişki göstermesi (104) nedeniyle, karbonhidrat sayımı diyabet yönetiminde büyük bir öneme sahiptir. HbA1c'nin en önemli belirleyicilerinden biri öğünden sonraki, tokluk glisemisi olduğundan (6, 105), karbonhidrat miktarı ve dağılımı konusunda dikkatli olmanın, glisemik kontrolü iyileştirebileceği düşünülmektedir (7). Çocuk ve yetişkinlerdeki çalışmalar karbonhidrat sayımı yönteminin diyabetli bireylerde glisemi ve yaşam tarzının iyileştirilmesinde oldukça yarar sağladığını göstermektedir (106). Bu yöntemin yararları; HbA1c düzeylerinde düşme ile izlenen glisemik kontrolde iyileşme (107, 108), diyabete özgü yaşam kalitesinde gelişme (107), günlük yaşama uyumda artış (108) şeklinde sıralanmaktadır.

Karbonhidrat sayımı yöntemi, ana ve ara öğünlerde tüketilen karbonhidrat miktarının hesaplanmasına dayalı olan bir menü planlama tekniğidir. Öğünde tüketilecek karbonhidrat miktarına göre insülin dozunda ayarlama yapmaya olanak sağladığı için, diyabetli bireye besin seçiminde esneklik sağlar. Yoğun insülin tedavisi alan veya insülin pompası kullanan diyabetli bireylerin insülin dozu, bireyin öğünde tüketeceği karbonhidrat miktarına dayalı olarak hesaplanmaktadır. Öğünlerde alınacak karbonhidrat miktarı diyabetli bireyin yaşına, cinsiyetine, boy uzunluğuna, vücut ağırlığına, fiziksel aktivite düzeyine göre diyetisyen tarafından belirlenmektedir (56). İleri düzeyde kan glukoz kontrolü sağlanıp, bazal insülin dozu düzenlendikten sonra insülin pompası kullanan veya çoklu doz insülin tedavisi alan bireylerin karbonhidrat/insülin (K/İ) oranı ve insülin duyarlılık faktörü (İDF) hesaplanmaktadır. K/İ oranı ve İDF'nin kullanılması öğretilerek uygulamalar sık aralıklı vizitlerle kontrol edilmektedir (55). Bununla birlikte Amerikan Diyabet Cemiyeti, karbonhidrat sayımı yapan Tip 1 diyabetli bireylerin protein ve yağların glisemik yanıtına dair bir eğitim almasını da önermektedir (102).

### **Pankowska Algoritması**

Yağlar ve proteinler çoğunlukla geç postprandiyal hiperglisemiye neden olmaktadır (109). Aynı zamanda yağlar gastrik boşalmayı geciktirdiği için öğünden sonraki erken kan glukoz yanıtını da düşürebilmektedirler (110). Yağdan ve proteinden zengin öğünlerde Pankowska yöntemi kullanılarak karbonhidrat ile birlikte yağ ve proteinin de insülin dozuna dahil edildiği bir algoritma ile hesap yapılmaktadır. Pankowska yöntemi karbonhidrat sayımına ek olarak 3 saatten 8 saate kadar çift dalga bolus yöntemi ile (CSII kullananlarda) birlikte yağ ve protein biriminin (FPU, yağ ve/veya proteinden gelen 100 kkal'yi ifade eder) kullanılmasını önermektedir (111). Bu hesaba göre 100 kkal enerji içeren yağ veya protein 1 yağ-protein ünitesi olarak hesaplanmaktadır. Normal bolus dozu öğünün içerdiği karbonhidrat miktarına göre, yayma bolusu ise öğünün içerdiği yağ-protein ünitesine göre hesaplanmaktadır. 1 yağ-protein ünitesi için 3 saat, 2 yağ-protein ünitesi için 4 saat, 3 yağ-protein ünitesi için 5 saat, 3'ten fazla yağ-protein ünitesi için 8 saate kadar yayma bolusu uygulanmaktadır (112). Bu yöntem Avrupa'da yaygın olarak kullanılsa da klinik çalışmalarda hipoglisemi riskinde artma ile ilişkilendirilmektedir (113).

### **Besin İnsülin İndeksi**

Alternatif olarak Besin İnsülin İndeksi (FII) de öğündeki insülin dozunun belirlenmesinde kullanılabilir. Besin insülin indeksi, referans besinin (glukoz veya beyaz ekmek) izoenerjik porsiyonu ile karşılaştırıldığında test besine öğün sonrası insülin yanıtını doğrudan ölçmektedir. Karşılaştırma ölçütü olarak Gİ (Glisemik İndeks) için karbonhidratların kullanılmasının aksine enerji kullanıldığı için, FII kavramı karbonhidrat içeriği az olan ya da hiç olmayan besinlerin de test edilmesine olanak sağlamaktadır (114). Hesaplama yapılırken, test besinin 1000 kJ (239 kkal) enerji içeren porsiyonu tüketildikten sonraki iki saat boyunca elde edilen insülinemik yanıtı (eğri altında kalan alan) referans besinin insülinemik yanıtına bölünür (115). Ayrıca, diyetin ortalama insülin yükü (İY) kaydedilen tüm besinlerin insülin indeksi, enerji içeriği ve tüketim sıklığının toplamıyla hesaplanabilir ve bu sayede tüm diyetin insülin gereksinmesi tahmin edilebilir (116). Uygulamada Besin İnsülin İhtiyacı (FID)'nin hesaplanması için göreceli FII değerleri tüketilen miktardaki

enerji içeriğine (kJ) göre çarpılmaktadır ve bireyselleştirilmiş insülin:FID oranına göre insülin dozu belirlenmektedir (117).

## 2.9. Enerji ve Besin Ögesi Gereksinimleri

### 2.9.1. Enerji

Enerji alımı yaş, büyüme hızı ve fiziksel aktiviteye göre değişkenlik göstermekle birlikte uygun büyüme ve ideal vücut ağırlığının korunmasını sağlamalıdır (65). Yeni tanı alan Tip 1 diyabetli bireylerde iştah ve enerji alımı katabolizmaya bağlı vücut ağırlığı kaybını yerine koyabilmek için olağandan daha fazladır. Uygun vücut ağırlığına ulaşıldığında enerji alımı azaltılmalıdır (118).

Günlük toplam enerji alımının makro besin ögelerine göre dağılımı Tablo 2.4'te belirtilmektedir. Bu öneriler ayrıca diyabeti olmayan çocuklardaki beslenme önerilerini yansıtmaktadır. Enerjinin makro besin ögelerine göre dağılımında en uygun oranlar tanımlanmıştır, bununla birlikte öğün düzeni, kültürel farklılıklar ve metabolik önceliklere göre değişkenlik gösterebilmektedir. Belirli bir makro besin ögesinin kısıtlandığı diyetler besin ögesi yetersizliklerine neden olabilmektedir (119).

**Tablo 2.4.** Diyetteki makro besin ögelerinin dağılımı (7)

| <b>Makro besin ögesi</b> | <b>Günlük toplam enerjiye oranı</b> |
|--------------------------|-------------------------------------|
| Karbonhidrat             | % 45-55                             |
| Protein                  | % 15-20                             |
| Yağ                      | % 30-35                             |

### 2.9.2. Karbonhidrat

Çocuk ve ergenlerde karbonhidrat gereksinimleri yaş, cinsiyet, aktivite ve önceki tüketimlerine göre bireysel olarak belirlenmektedir. Klinik bulgular, enerjinin ortalama %45-50'si oranında karbonhidrat tüketen bireylerin karbonhidrat insülin oranlarına uygun dozda insülin ile uygun postprandiyal glisemik kontrol sağlayabildiklerini göstermektedir. Kanada ve Avusturalya Ulusal Rehberleri diyabetli çocuk ve yetişkinlerde karbonhidrat alımını enerjinin en az %45'i olacak şekilde

önermektedir (120, 121). Tam tahıl ve tam buğday, kurubaklagiller, meyve, sebze ve az yağlı süt ve süt ürünleri (2 yaşın altında tam yağlı) gibi sağlıklı karbonhidrat kaynakları glisemik yanıtın azaltılması ve diyet kalitesinin artırılması açısından beslenme planı içerisinde yer almalıdır (7).

Toplam karbonhidrat alımı ve insülin uygulaması postprandiyal kan glukozunun temel belirleyicileridir. Bu nedenle, postprandiyal kan glukozunun hedef aralıkta tutulması için karbonhidrat alımına uygun dozda insülin uygulaması önerilmektedir. Güncel tedavi yaklaşımlarına (bazal-bolus insülin tedavisi) yönelik öneri verirken aşırı enerji alımını önlemek için karbonhidrat kalitesinin izlemi önemlidir. Tavsiye Edilen Günlük Alım (RDA) ve Diyet Referans Alımına (DRI) göre günlük karbonhidrat alımı 0-6 ay için 60 gram, 7-12 ay için 95 gram, çocuk ve adölesanlar için ise 130 gram şeklinde belirlenmiştir. Bir yaş üzerindeki çocuklarda günlük 130 gramın altında karbonhidrat alımı, protein ve yağlardan glukoneogenez yolu dışında santral sinir sistemi için yeterli glukozu sağlamamaktadır. Düşük karbonhidratlı diyetler ayrıca elzem besin öğeleri, enerji, tam tahıl ürünleri, sebze, meyve ve kurubaklagillerdeki karbonhidratlardan gelen posa açısından yetersizliğe neden olabilmektedir (122).

### **Sükroz**

Sükroz ve sükroz içeren yiyecek ile içecekler sağlıklı bir diyet dahilinde tüketilebilmektedir (123). Sükrozun kan glukozunu izokalorik miktardaki nişastadan daha fazla artırmadığı bilinmektedir (124). Ancak sükroz içeren besinler genellikle yağdan zengin olup, elzem besin öğeleri açısından yetersizdir. Bu nedenle besin ögesi açısından zengin besinlerin yerini almaması ve diyet kalitesini azaltmaması için sükroz içeren besinlerin tüketimi en aza indirilmelidir (123). Sükroz alımı günlük toplam enerjinin %10'unu geçmemelidir (121). Sükroz içeren besinler öğün planında diğer karbonhidrat kaynakları ile değiştirilebilir, öğün planına ek olarak tüketilecekse ek doz insülin yapılmalıdır. Tıbbi beslenme tedavisi, yeterli ve dengeli bir diyet planı ile birlikte bu besinlerin orta düzeyde alımına odaklanmalıdır (122).

## Posa

Diyet posası, bitkilerin içinde bütün olarak bulunan, ince bağırsakta sindirilmeyen, kalın bağırsakta kısmi ya da tamamen fermente olan karbonhidratlar ve lignin olarak tanımlanmaktadır. Besinlerin sindirilmeden atılan kısmıdır. Suda çözünür ve suda çözünmez olmak üzere iki grup altında toplanmaktadır. Diyetle alınan posanın çoğunluğu çözünmez posa, %15-50'si ise çözünür posa şeklindedir. Birçok meyve, sebze, yulaf ve kurubaklagiller çözünür posa içermektedir. Çözünür posa mide boşalmasını geciktirmekte, karbonhidratların sindirimini yavaşlatarak kan glukoz düzeylerinin yükselmesini önlemekte, kolesterol ve trigliserit düzeylerinin kontrolünü sağlamaktadır. Çözünmez posa ise dışkı hacmini arttırıp konstipasyonu önlemektedir ve bağırsak işlevlerinin sağlıklı sürdürülmesini sağlar (125). Kurubaklagiller, meyveler, sebzeler ve tam tahıl ürünleri gibi çeşitli posa içeren besinlerin tüketimi teşvik edilmelidir. Özellikle sebze, baklagil ve meyvelerdeki çözünür posa, kanda lipit düzeylerinin düşürülmesini sağlamaktadır. Posa içeriği yüksek diyetler kardiyovasküler hastalık riski ve koroner kalp hastalığı riskinde azalma ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca diyetin posa içeriğinin artırılması glisemik kontrolün iyileştirilmesinde destekleyicidir. Bununla birlikte tam tahıl ürünlerinden zengin diyetle beslenme tokluk hissinde artışla birlikte, enerji yoğunluğu yüksek besinlerle yer değiştirerek enerji alımının azaltılmasına yardımcı olmaktadır (7).

Birçok ülkede yapılan araştırmalara göre çocuklarda posa alımı önerilenin altındadır. Posa tüketimini arttırmak için çocuk ve ergenlerin beslenme programında günlük gereksinimlerine uygun miktarlarda sebze, meyve ve kurubaklagil tüketmeleri sağlanmalıdır, ayrıca beyaz ekmek yerine tam buğday ekmeği, yulaf ekmeği, çavdar ekmeği, pirinç veya makarna yerine bulgur, meyve suyu yerine meyve tüketimi sağlanmalıdır (126-128). Diyabetli çocuk ve adölesanlarda yaşitlarına göre posa gereksinmesinde herhangi bir farklılık olmamakla birlikte, yaşa göre posa gereksinmesine yönelik öneriler Tablo 2.5'te belirtilmiştir.

**Tablo 2.5.** Yaşa Göre Posa Gereksinmesi (7)

| Yaş   | Posa gereksinmesi                     |
|---|---------------------------------------|
| 1 yaşına kadar                                  | Belirlenmemiştir                      |
| $\geq 1$ yaş<br>veya<br>$\geq 2$ yaş çocuklarda | 14 g / 1000 kkal<br><br>Yaş + 5 g/gün |

### Glisemik İndeks ve Glisemik Yük

Glisemik indeks aynı birey tarafından tüketilen ve 50 gram kullanılabilir karbonhidrat içeren bir test besininin 2 saat içerisinde oluşturduğu kan glukoz artış alanının, aynı miktarda kullanılabilir karbonhidrat içeren referans bir besinin oluşturduğu kan glukoz artış alanına göre yüzde olarak ifade edilmesidir. Besinlerde, aynı miktardaki kullanılabilir karbonhidratların kan glukozu üzerine etkisini karşılaştırmaktadır. Test edilecek besinin porsiyonunun 50 gram glisemik karbonhidrat içermesi gerekmektedir. Kullanılabilir (glisemik) karbonhidrat, toplam karbonhidrattan, diyet posası çıkarılarak elde edilmektedir. Besinlerde bulunan glisemik karbonhidratlar, toplam kullanılabilir şekerler, nişasta, kullanılabilir oligosakkaritler, glikojen ve maltodekstrin iken, glisemik olmayan karbonhidratlar, hemiselülöz, selülöz ve dirençli nişastadır. Glisemik indeks 0-100 arasında değişen bir skala olarak ifade edilmektedir. Besinler sahip oldukları glisemik indeks ve yük değerlerine göre düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç grupta incelenmektedir. Besinin glisemik indeksinin  $<55$  olması düşük, 55-69 arasında olması orta,  $\geq 70$  olması yüksek glisemik indeksli olarak tanımlanmaktadır. Bir porsiyon besinin glisemik etkisi ise glisemik yük olarak adlandırılmaktadır. Glisemik yük, karbonhidrat içeren besinlerin kalitesi (glisemik indeks) ve tüketilen besinin miktarını (ağırlığını) kapsayan ve karbonhidrat içeren besinin postprandiyal insülin salgısı üzerine etkisini gösteren en iyi ölçüttür. Besinin glisemik yükünün  $\leq 10$  olması düşük, 11-19 arasında olması orta,  $\geq 20$  olması yüksek glisemik yüklü olarak sınıflandırılmaktadır (129).

Glisemik indeksin kullanımının toplam karbonhidrat alımına ek olarak glisemik kontrole yarar sağladığı gösterilmiştir (130, 131). Glisemik indeks kavramı tek başına değil karbonhidrat sayımı yöntemiyle birlikte kullanılmalıdır (120). Klinik uygulamada postprandiyal glukoz artışını en aza indirmek ve diyetin kalitesini



artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulayan çocuklarda düşük glisemik indeksli besinler yüksek glisemik indeksli besinler yerine kullanıldığında postprandiyal kan glukozunu düşürebilmektedir (121).

### 2.9.3. Protein

Protein gereksinmesi erken bebeklik döneminde yaklaşık 2 g/kg/gün iken 10 yaşında bir çocukta 1 g/kg/gün, ergenlikte 0,8–0,9 g/kg/gün olacak şekilde değişmektedir (121). Protein ancak yeterli toplam enerji mevcut olduğunda büyümeyi teşvik etmektedir (120). Böbrek işlevleri normal olan Tip 1 diyabetli bireylerde, protein alımı tüm çocuk ve adölesanlarda RDA'ya göre olmalıdır. Diyetle balık, yağsız et, az yağlı süt ve süt ürünleri, kurubaklagiller gibi doymuş yağ içeriği düşük protein kaynaklarına yer verilmelidir (120, 132).

İnatçı mikroalbuminüri ya da nefropati varlığında, aşırı protein alımından (enerjinin %25'inden fazla) kaçınılmalıdır. Bununla birlikte mikroalbuminüri bireylerde protein alımının 0,8-1,0 g/kg/gün şeklinde azaltılmasının nefropati gelişimini yavaşlattığı belirtilmektedir (21). Yaşa göre önerilen aralığın alt sınırında protein alımı önerilmelidir (133). Bununla birlikte protein kısıtlanmasına dair az sayıda veri bulunmaktadır. Adölesan dönemde normal büyümeye müdahalede bulunabilecek bir protein kısıtlamasına gidilmemelidir (7).

### 2.9.4. Yağ

Topluma yönelik beslenme rehberleri toplam günlük enerji alımının %30 – 35'ini geçmeyecek şekilde diyetle yağ alımını önermektedir (7, 134). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) ve Amerikan Kalp Birliği (AHA) çocuklarda ileriki dönemde gelişebilecek kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için doymuş yağların kısıtlandığı, yerine tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri ile desteklenen sağlıklı bir beslenme planı önermektedir (135). Diyet eğitimi verirken karbonhidrat kaynaklarının toplam yağ ve doymuş yağ alımını artırmayacak şekilde kullanılmasına dikkat edilmelidir (7).

### **Doymuş Yağ ve Trans Yağ Asitleri**

Doymuş yağ alımının toplam alınması gereken enerjinin %7'sinden fazla olmaması önerilmektedir (136). Doymuş yağ plazma LDL kolesterolünün diyetle alınan başlıca öncüsüdür. Doymuş yağın diyet kaynakları tam yağlı süt ürünleri, yağlı etler ve yağ içeriği yüksek atıştırmalıklardır. Trans yağ asitleri bitkisel yağların işlenerek hidrojenize edilmesiyle oluşmaktadır ve margarin, kızartma yağı, kurabiye, kek gibi ürünlerin içerisinde bulunmaktadır. Çocuklarda trans yağ asitleri elzem yağ asitlerinden diğer yağ asitlerinin (araşidonik asit gibi) oluşumunu inhibe ederek elzem yağ asitlerine olan gereksinmelerini arttırmaktadır (137). Trans yağ asitlerinin alımı mümkün olduğunca kısıtlanmalıdır (7). WHO'nun toplumda günlük besin ögesi alım hedeflerine göre trans yağ asidi alımı günlük toplam enerjinin <%1 olmalıdır (138).

### **Tekli ve Çoklu Doymamış Yağ Asitleri**

Doymamış yağ asitleri lipit yapısındaki membranların önemli yapıtaşlarıdır. Zeytin, susam, kolza, kanola, fındık ve yer fıstığı yağında bulunan özellikle cis konfigürasyonundaki tekli doymamış yağ asitleri (MUFA), kan yağlarının kontrolünde ve kardiyovasküler hastalıklara karşı korunmada yararlı olabilmektedir. Doymuş yağların yerine kullanımı önerilmektedir (135).

Mısır, ayçiçeği, aspir ve soya fasulyesi gibi bitkisel kaynaklardan veya yağlı deniz balıklarından elde edilen çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), doymuş yağların yerine kullanıldığında kanda lipit düzeylerinin azaltılmasına yardımcı olabilmektedir. Çocuklarda haftada 1 veya 2 kez 80-120 gram omega-3'ten zengin yağlı balık tüketilmesi önerilmektedir (139). Omega-3 desteği ya da yağlı balık tüketiminin artırılması trigliserit yüksekliğinde düşünülmektedir. Eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) özellikle kardiyovasküler hastalık riski olan bireylerde önem taşımaktadır. Amerikan Kalp Birliği (AHA) diyabetli ve hipertrigliseridemili çocuklarda deniz ürünü kaynaklı omega-3 kullanımının serum trigliserit düzeyini düşürmede etkili olduğunu ve güvenle kullanımını önermektedir (140). Beş yaş ve üzeri çocuklarda toplam ve/veya LDL kolesterol yüksekliğinin görüldüğü durumlarda da bitki sterol ve stanol esterlerinin (1,5-3 g/gün) kullanımı önerilmektedir (141).

### 2.9.5. Vitamin Mineral ve Antioksidanlar

Uzun dönemde güvenilirliği ve yararlarına dair yeterince veri bulunmadığından antioksidan vitaminlerin (A vitamini, E vitamini, beta karoten) düzenli olarak kullanılması önerilmemektedir (132). Ayrıca herhangi bir neden sonuç ilişkisi olmaksızın Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda serum 25-hidroksivitamin D düzeylerinin düşük olduğu bilinmektedir. D vitamini düzeyinin izlemi ve gerektiğinde RDA'nın önerdiği miktar olan 600 IU desteği yapılabilir. Özetle, herhangi bir vitamin ya da mineralin yetersizliği gözlenmediği takdirde, diyabetli bireylere vitamin ya da mineral desteği yapılmasına dair yeterli veri bulunmamaktadır (142). Diyabetli çocuklarda vitamin ve mineral gereksinmesi aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı çocuklarda olduğu gibidir (120). Tıbbi beslenme tedavisi tüm makro besin öğelerini yeterli düzeyde içerecek şekilde diyabet ekibindeki diyetisyen tarafından düzenlenmelidir (7).

### 2.9.6. Diyabetik Ürünler

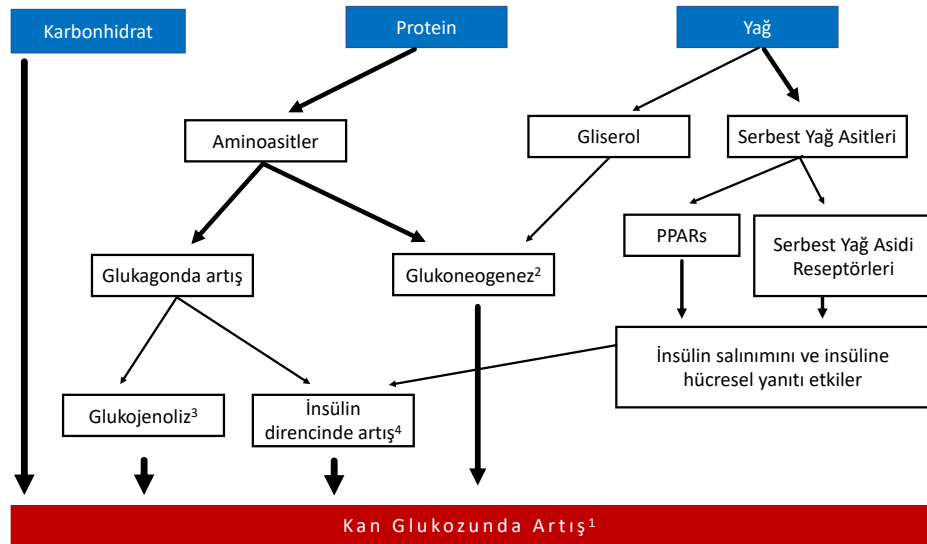
Uluslararası rehberler diyetle orta düzeyde şeker tüketilebileceğini ve diyabetik ürünlerin gerekli olmadığını önermektedirler (120, 121, 123, 133). Ayrıca diyabetik ürünler laksatif etkili tatlandırıcı içerebilmektedir ve yağ içerikleri genellikle yüksektir. Sakkarin, neotam, aspartam, asesülfam K, sikalamatlar, alitam ve şekerolü "light" ya da "diyet" ürünlerde tatlılık ve lezzetlilik sağlaması için kullanılan bazı tatlandırıcılardır. Bazı ülkelerde kabul edilebilir günlük alım miktarları (ADI) belirlenmiştir. Yapay tatlandırıcıların kabul edilebilir günlük alım miktarını aşmayan miktarlarda tüketimin zararlarını rapor eden herhangi bir yayın bulunmamaktadır (143).

## 2.10. Makro Besin Öğelerinin Kan Glukozu Üzerine Etkisi

### 2.10.1. Karbonhidratların Kan Glukozu Üzerine Etkisi

Karbonhidrat miktarının postprandiyal glukoz artışının en önemli belirleyicisi olduğu kabul edilmektedir (102). Diyetle alınan karbonhidratlar glukoz ve diğer monosakkaritlere sindirildikten sonra kan dolaşımına geçmektedir ve Tip 1 diyabetli bireylerde karbonhidrat ağırlıklı bir öğünü takiben 60-90 dakika içerisinde kan glukoz

düzeıı en üst noktaya ulaşmaktadır (144). Bununla birlikte, yemeğin büyüklüğü ve besin ögesi bileşimi de öğün sonrası glukoz yanıtını etkilemektedir (110). Tip 1 diyabetli bireylerde üç temel makro besin ögesinin kan glukozu üzerindeki etki mekanizmaları Şekil 2.2’de gösterilmiştir (145). Karbonhidratlar postprandiyal kan glukoz düzeyini etkileyen temel makro besin ögesi olsa da son yıllarda yapılan çalışmalar diyet yağı ve proteinlerinin de öğün sonrası glisemik profili etkilediğini göstermektedir. Çoklu doz insülin tedavisi ve sürekli subkutan insülin infüzyonu, yoğun insülin tedavisinin esnek şekilde uygulanabildiği yöntemlerdir ve öğün zamanı insülin ihtiyacının hesaplanmasında öğünden önceki kan glukoz düzeyini ve öğünün karbonhidrat içeriğini temel almaktadırlar (6).



**Şekil 2.2.** Makro besin ögelerinin kan glukozu üzerindeki etki mekanizmaları (145) Rakamlar insüline ihtiyaç duyulan süreçleri işaret etmektedir. 1. Glukozu metabolize etmek için; 2. Glukoneogenezi durdurmak için; 3. Glikojenin glukozu dönüşümünü engellemek için; 4. İnsülin direncine karşı koymak için insüline ihtiyaç duyulmaktadır. Okların genişliği kan glukozu düzeyindeki artışa olan katkıyı göstermektedir. (PPARs: Peroksizom proliferatörü ile aktive reseptörler)

### 2.10.2. Proteinlerin Kan Glukozu Üzerine Etkisi

Diyetle alınan protein ve aminoasitlerin glukoz homeostazı ve kan glukoz kontrolü üzerine etkisi oldukça karmaşıktır ve aminoasitlerin pankreatik beta hücreleri üzerinde insülinotropik etkisi, tokluk durumunda karaciğerde glukoz sentezi için aminoasitlerin öncül olarak kullanılması ve özellikle dallı zincirli aminoasitler gibi bazı aminoasitlerin insülin sinyalizasyonu üzerinde zararlı etkisi dahil olmak üzere farklı mekanizmaları içermektedir. Bu süreçler protein kaynağının farklılığına ve ortamda karbonhidrat varlığına göre değişiklik göstermektedir (146).

Glukoza ek olarak diyetle alınan protein ve aminoasitlerin pankreatik beta hücrelerinden insülin salgısını uyarıcı etkisi bulunmaktadır. Böylelikle kandan glukoz alımı ve periferal dokularda glukoz kullanımını artmaktadır. Protein ve aminoasitlerin bu özelliği sağlıklı bireylerde ve Tip 2 diyabetli bireylerde doğrulanmıştır (146). İn vitro çalışmalarda lösin, izolösin, arjinin, alanin ve fenilalaninin insülin salgısını uyarıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (147-149). Bununla birlikte, aminoasitler glukoz sentezinin öncüleri olduğundan diyetle alınan proteinlerinin öğün sonrası gliseminin sürdürülmesinde rol oynadığı öne sürülmektedir (146). Aminoasitler doğrudan veya dolaylı mekanizmalar aracılığı ile karaciğerde glukoz üretiminin uyarılmasında rol oynamaktadır. Substrat görevi ile aminoasitler glukoneogeneze katkıda bulunmakta, ayrıca glukagon salgılanmasını da uyarmaktadırlar. Diyetle alınan aminoasitlerin fazlası dokularda metabolize olduktan sonra dolaşıma glutamin, alanin, serin ve glisin formunda salınmaktadır. Bu aminoasitler daha sonra karaciğer tarafından alınarak nitrojen üre ve glutamine çevrilmekte, bunların karbon iskeletinin büyük kısmı ise karaciğerde glukoneogenez yoluyla glukozu çevrilmektedir (150). Sindirilmiş 100 g proteinin 50-80 g glukozu dönüşebildiği uzun yıllardır bilinmektedir (151). Diyabetli olmayan bireylerde diyetle alınan protein postprandiyal glisemiye etkilememektedir, aksine öğün sonrası anlamlı bir insülin yanıtına neden olarak amino asit kullanımını uyarmaktadır (6). Tip 1 diyabette proteinin insülin sekresyonunu uyarması dışında tüm bu mekanizmalar etkin olabilmektedir. Ayrıca Tip 1 diyabetli bireylerde protein yıkımı ve proteinin glukozu dönüşümü glisemik kontrole ve verilen insülin miktarına bağlıdır. Kontrolü iyi olan ve öğün öncesi insülin dozu iyi hesaplanmış Tip 1 diyabetlilerde, diyetle alınan proteinler kan glukozunu yükseltmemektedir (152). Tip 1 diyabetli bireylerde insülin salınımı

gerçekleşmediğinden, proteinlerin doğrudan glukoneogenetik etkisi ve arjinin, alanin ve glutamin gibi aminoasitlerin glukagon sekresyonunu uyarıcı etkisiyle erken ve geç dönemde postprandiyal hiperglisemi görülebilmektedir (110).

Proteinlerin öğün sonrası glisemi üzerindeki etkisini açıklayan diğer bir mekanizma ise insülin direncini artırarak glukoz homeostazını etkileyen diğer hormonlardır. Glukagon, kortizol, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve ghrelinin süreçte rol oynadığı düşünülmektedir (145). Diyabetin patofizyolojisinde pankreatik  $\beta$ -hücreleri ve insülin temel rol oynasa da, birçok veri glukagonun da bu metabolik bozuklukta rol oynadığını göstermektedir. Diyabetli bireylerde açlık ya da öğün sonrası dönemde sıklıkla mutlak veya göreceli (insüline göre) hiperglukagonemi görülmektedir (153). Altta yatan mekanizma tam olarak bilinmese de,  $\alpha$ -hücrelerinin parakrin insülin sinyaline tepki vermediği ya da yüksek glukoz düzeylerine duyarsız olduğu düşünülmektedir (154). Ayrıca, yüksek proteinli öğünlerde oluşan kortizol yanıtının da postprandiyal insülin direncini artırarak ve glukoneogenezi uyararak eksojen insülin gereksinmesini artırabileceği ve bunun da öğün sonrası glukoz yanıtının artmasına katkı sağlayabileceği belirtilmektedir (6, 155).

Tip 1 diyabetli bireylerde proteinlerin kan glukozu üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada karbonhidrat olmaksızın 12,5-50 gram arasında protein alımının kan glukoz düzeyi üzerine etkisinin olmadığı, 75-100 gram arasında protein alımının plazma glukoz düzeyini 20 gram karbonhidrat alımına benzer şekilde artırdığı gösterilmiştir (156). Yine Tip 1 diyabetli bireylerde diyetle alınan protein ve yağların kan glukoz düzeyi üzerine etkisinin tartışıldığı bir sistematik derlemede öğünde en az 30 gram karbonhidrat alımıyla birlikte protein alımının (35 gram) kan glukoz düzeyinde artışa neden olduğu ve proteinlerin bu etkisinin öğün sonrası geç dönemde (yaklaşık 3-4 saat) görüldüğü belirtilmektedir (157).

### **2.10.3. Yağların Kan Glukozu Üzerine Etkisi**

Diyetle alınan yağın çeşitli mekanizmalar aracılığı ile glisemik yanıtı geciktirdiği bilinmektedir (145). Diyabetli bireylerde deneysel ve klinik veriler, yağ alım miktarının ve türünün insülin direnci ve metabolik kontrolü etkileyebileceğini göstermektedir. Özellikle uzun süreli fazla miktarda toplam yağ ve doymuş yağ

alımının serbest yağ asidi düzeylerini arttırarak periferik insülin duyarlılığını azalttığı, hepatik glukoz üretimini arttırdığı, HbA1c düzeylerinde artışa yol açtığı, böylece glisemik kontrolü olumsuz etkilediği ve kötü glukoz kontrolü için önemli bir etmen olduğu belirtilmektedir (158).

Yağ alımının uzun dönem metabolik kontrol üzerine etkilerinin yanı sıra besin alımını takiben postprandiyal dönemde de kan glukoz profilini etkilediği bilinmektedir. Literatürde yağların özellikle öğün sonrası 6 saat gibi uzun bir dönemde, hipergliseminin uzamasına neden olduğu net bir şekilde ortaya konmuştur (113). Yağ içeriği yüksek öğüne bağlı serbest yağ asitleri peroksizom proliferatörü ile aktive reseptörler (PPARs) ve serbest yağ asidi reseptörleri aracılığı ile etki ederek insülin direncinin artmasına neden olmaktadır (145). Bir çalışmada diyetle alınan yağın hiperglisemi süresini uzatma etkisine serbest yağ asitlerinin uyardığı insülin direnci ile hepatik glukoz çıkışında artışın neden olduğu ileri sürülmektedir (159). Diyetle alınan doymuş yağ asitleri de insülin sinyalizasyonunu olumsuz yönde etkilemektedir (160). Özellikle doymuş yağ asitlerinden zengin bir diyet yağ dokusunda obeziteye bağlı proinflamatuvar gen ekspresyonunu uyarmaktadır (161). İnterlökin-6 ve tümör nekroz faktör-alfa gibi inflamasyon belirteçleri insülin duyarlılığını azaltan hücreyel yolakları etkilemektedir (162). Ayrıca doymuş yağ asitleri lipit metabolitlerinin (diyaçilgliserol ve seramid) kas içinde birikimini artırarak, iskelet kasında insülinle uyarılan glukoz alımını azaltmaktadır (163).

Ayrıca yağların, glisemik regülasyonda rol oynayan glukagon, GLP-1, gastrik inhibitör polipeptit ve ghrelin başta olmak üzere diğer hormonları etkilediği bilinmektedir (145). Nitekim diyetdeki yağların %90'ından fazlasını triaçilgliseroller (TAG) oluşturmaktadır. TAG'ler Tip 1 diyabette glisemik yanıtı, mide boşalmasını geciktirme, gliserolün glikoneogenezi, serbest yağ asitlerinin (SYA) doğrudan etkisi ve diğer hormonlar üzerindeki etki gibi birkaç mekanizma ile etkilemektedir. Yağların geç glisemi üzerine en önemli etkisi, gastrik boşalma süresinin uzun olmasıdır. Bununla birlikte besin öğelerinin duodenal geçişi kan glukoz düzeyinin temel belirteçlerindedir. Besinin mideden duodenuma geçişi karbonhidrat sindirimi ve emiliminde önemli etkiye sahiptir. Mide boşalması besinin enerji içeriğine bağlı olarak sabit bir hızda gerçekleşmektedir. Bu nedenle öğüne yağ eklendiğinde karbonhidratların mideden boşalması gecikmektedir ve mide boşalmasının öğün

sonrası glisemik eğrinin şeklinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (110). Gastrik boşalma süresinin uzaması, kan glukozunda hızlı bir azalmayı önlemekte ve geç hiperglisemiye yol açabilmektedir (164).

Tip 1 diyabetli bireylerde diyetle alınan protein ve yağların kan glukoz düzeyi üzerine etkisinin tartışıldığı bir sistematik derlemede yağların öğünden sonraki 2-3 saatlik süreçte kan glukoz yanıtını azalttığı, 3-5 saatlik süreçte ise hiperglisemiye geciktirdiği belirtilmektedir (157). Bu derlemede yağ içeriği yüksek öğünlerin insülin ihtiyacını arttığı, ancak yağın kan glukozu üzerindeki etkisinde bireysel farklılıkların dikkate alınması gerektiği de bildirilmektedir (157).

## **2.11. Kan Glukozunun Düzenlenmesinde Rol Oynayan Hormonlar**

### **2.11.1. Glukagon**

Sağlıklı bireylerde kan glukozundaki artış ile birlikte hem glukozu bağımlı hem de bağımsız şekilde pankreasın alfa hücrelerinden glukagon salınması baskılanmaktadır. Bu yolak kan glukozunu kontrol etmekte ve enerjinin depolanması ile kullanımını düzenlemektedir (165).

Glukagon kan glukozunu artırmaktadır. Bunu ağırlıklı olarak karaciğer ve böbrekte, daha az ölçüde yağ dokusu, dalak, kalp ve gastrointestinal yolda eksprese edilen 62kDa G-proteine bağlı reseptörüne bağlanarak yapmaktadır. Glukagon reseptörlerinin uyarılması glikojenoliz ve glukoneogenez ile sonuçlanırken, glikojenez ve glikoliz baskılanmaktadır. Hem karaciğer hem de kas glikojen depolarının glikojenolizi, hem de karbonhidrat olmayan kaynakların glukoneogenezi ile glukoz salgılanmaktadır (165).

Tip 1 diyabette beta hücrelerinin kaybı ve bunun sonucunda insülinin kaybı ile, glukagon salgısının baskılanamaması ve kalıcı olarak glukagon düzeylerinde artış beklenmektedir. Bu durum bir çok çalışmada bildirilmiştir (166). Mutlak glukagon düzeyleri tutarlı bir şekilde yükselmese de, glukagon düzeylerinin Tip 1 Diabetes Mellitus ile bağlantılı hiperglisemi için beklenenden daha yüksek düzeyde olduğu bilinmektedir. Sağlıklı bir kişide, yemekten sonra kan glukozundaki artış insülin salgılanmasında bir artışa ve glukagonda azalmaya neden olurken glukagonda hiçbir değişiklik görülmeyebilmektedir. Tip 1 diyabette, bir besin uyarınının glukagon



salgılanmasında da paradoksal bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (167). Besinle uyarılan glukagon düzeyinde artış tanı anında görülebilir ve ilerleyen yıllarda uygunsuz glukagon salınımı devam etmektedir. Ancak diyabet yaşında artışın ve otonom nöropati gibi komplikasyonların alfa hücre davranışını ne derece modüle ettiği bilinmemektedir (165).

### 2.11.2. İnkretinler

Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) bağırsaktaki L hücrelerinden salgılanmaktadır. GLP-1 pankreasın alfa hücrelerinden glukagon salınımını baskılamaktadır ve glukoz kaynaklı insülin salgısını uyarmaktadır (168). Bağırsaktaki K hücreleri glukagon salınımını uyarır ve ayrıca beta hücrelerini apoptozisten koruyan gastrik inhibitör polipeptit (GIP) salgılamaktadır (169).

GIP üreten K hücrelerinin çoğu duodenumda bulunurken, GLP-1 üreten L hücreleri duodenumda daha az yoğunlukta olmakla birlikte ileumda daha yoğun şekilde bulunmaktadır (170). Açlık durumunda, her iki inkretin için bazal plazma konsantrasyonu 10-12 mol/L aralığındadır. Yemekle birlikte birkaç dakika içerisinde artmaya başlayarak yaklaşık 1 saat sonunda en üst düzeye ulaşırlar ve birkaç saat sonra bazal düzeye geri dönerler (170). İnkretin salgılanmasını uyarır besin öğeleri glukoz ve diğer karbonhidratlar (sükroz ve nişasta dahil), trigliseritler ve bazı aminoasitlerdir (171). Proteinler diğer besin öğelerine göre nispeten zayıf uyarandır. Yağ alımı, insan ve kemirgenlerde GLP-1 salınımının güçlü bir fizyolojik uyarandır (172). İnsülin salgısını uyarmanın yanı sıra GLP-1, tüm glukoz düzeylerinde  $\alpha$ -hücrelerinden glukagon salınımını baskılayarak kan glukozunun düşürülmesini sağlamaktadır (173). GIP ve GLP-1 eşit derecede inkretin etkiye sahip olsalar da GIP, GLP-1'in aksine glukagon salgılanmasını etkilememektedir (174).

### 2.11.3. Ghrelin

Ghrelin, ilk olarak mideden izole edilen 28 amino asitli bir peptiddir; beslenmeyi, gastrik motiliteyi ve büyüme hormonu salgısını uyarmaktadır. Plazma ghrelin düzeyi GLP-1'e zıt şekilde yemekten önce artarken yemekten sonra azalmaktadır. Açlık plazma ghrelin düzeyi insanlarda BKI ile ters orantılıdır. Ghrelin uygulamasının glukozla uyarılan insülin salgısını azalttığı bildirilmiştir (175). Ancak

insanlarda ghrelinin glukoz metabolizması ve insülin salgısı üzerindeki etkileri henüz tam olarak açığa kavuşmamıştır. Açlık durumunda intravenöz bolus ghrelin uygulamasının insanlarda hiperglisemiye neden olduğu ve insülin salınımını azalttığı bulunmuştur (176). Ancak bu bulgular diğer çalışmalarda gözlenmemiştir. Sağlıklı deneklere 16 saatin üzerinde sürekli ghrelin infüzyonu, hiperglisemi, erken insülin yanıtında azalma ve öğün sonrası ikinci faz insülin yanıtında artış ile sonuçlanmıştır. Ghrelinin insanlarda glukoz metabolizması üzerindeki etkilerini açığa çıkarmak için çeşitli doz ve zamanlamada ghrelin uygulaması ile planlanacak başka çalışmalara gerek vardır (177).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu araştırma, Ocak 2019-Ekim 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı ile izlenen, insülin infüzyon pompası kullanan, 12 - 18 yaş arası, 11 katılımcı (Erkek=7, Kız=4) üzerinde yapılmıştır. Tip 1 diyabet dışında herhangi bir kronik hastalığı (çölyak hastalığı, böbrek hastalığı, kistik fibrozis, besin allerjisi, yeme davranış bozukluğu vb.) bulunanlar, diyabetin kronik komplikasyonlarından herhangi birine sahip olanlar, HbA1c düzeyi  $>8\%$  olanlar, CSII tedavisine yeni başlamış olanlar ( $<6$  ay), Ankara dışında yaşayan bireyler ve günlük insülin gereksinimi  $\leq 0,5$  IU/kg/gün olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tip 1 diyabetli çocuklar ve ebeveynlerine araştırmaya katılmadan önce, çalışma hakkında detaylı bir şekilde bilgi verilmiş, katılmanın gönüllülük esasına dayalı olduğu ve katılımcıların diledikleri an ayrılma hakkına sahip olduğu belirtilmiştir. Katılımcılar çalışmaya dahil edilmeden önce Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak tüm aileler çalışma hakkında bilgilendirilmiştir ve gönüllü olanlardan Yazılı Rıza Formu ile ebeveyn/yasal vasi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nu okuyup imzalamaları istenmiştir. Uygulanacak anketin ilk sayfasında yer alan onam formu (EK 1) ile gönüllü ve ebeveyninden onam alındıktan sonra gerekli veriler toplanmıştır. Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2017/17-23 karar numarasıyla ve ayrıca T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır (EK 2).

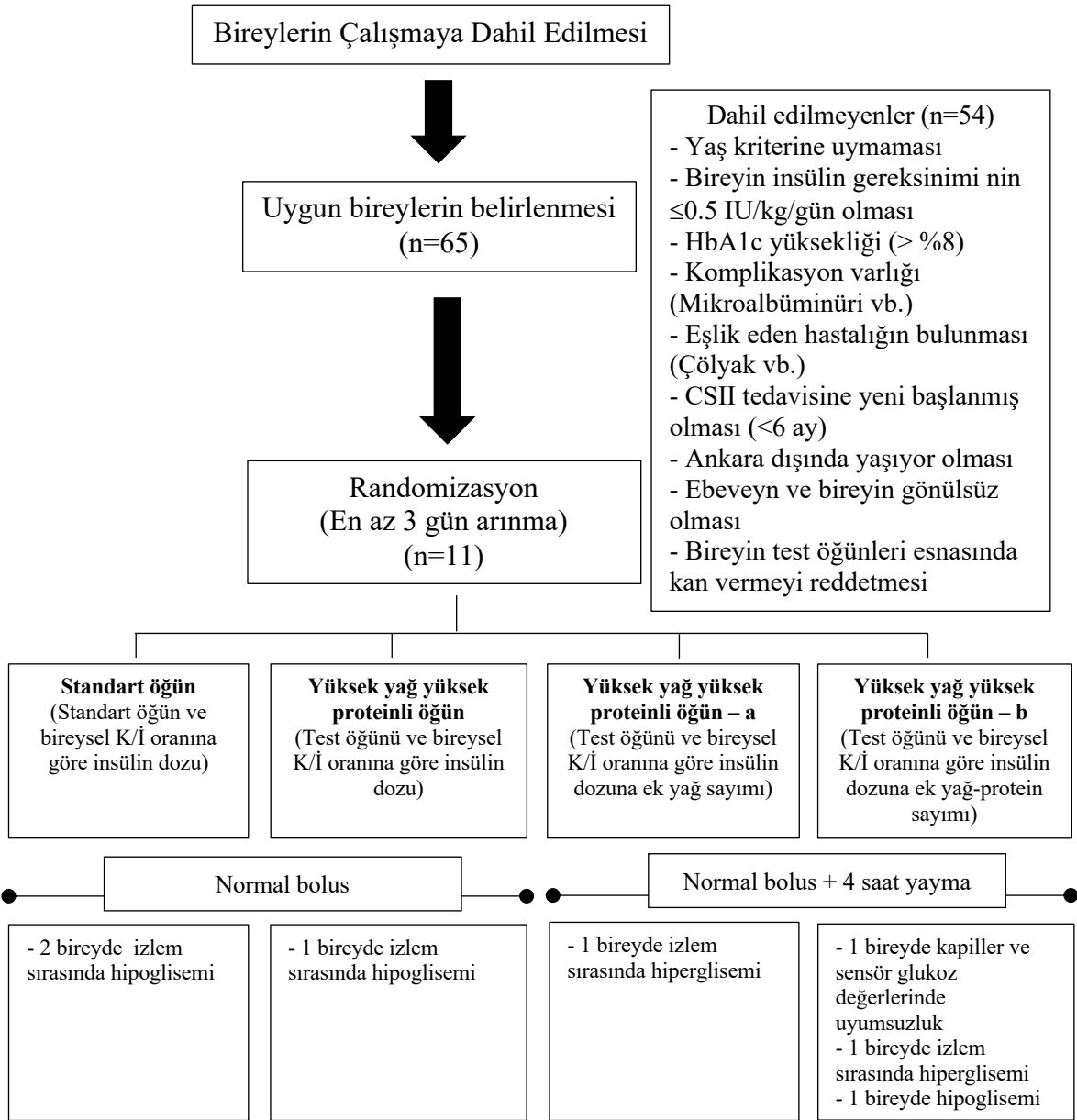
#### 3.2. Araştırmanın Genel Planı

Çalışma kapsamında standart öğün ve yüksek yağ yüksek proteinli öğünlerin postprandiyal glisemik yanıtı etkisinin değerlendirilmesi amacıyla tüm katılımcılara bir gün standart öğün (SÖ), bir gün yüksek yağ yüksek proteinli öğün (YYYP) verilerek bireysel K/İ oranına göre insülin dozu uygulanmıştır. Yüksek yağ yüksek proteinli öğünün postprandiyal glisemik yanıtı etkisinin insülin rejimiyle yönetiminin incelenmesi amacıyla bir gün yüksek yağ yüksek proteinli öğün verilerek bireysel K/İ oranına göre insülin dozuna ek yağ sayımı (YYYP-a), bir gün de yüksek yağ yüksek

proteinli öğün verilerek bireysel K/İ oranına göre insülin dozuna ek yağ-protein sayımı (YYYP-b) yapılarak bireyler öğün başlangıcından itibaren 6 saat boyunca izlem altında tutulmuşlardır. Tüm katılımcılar üçer günlük arınma periyodu bırakacak şekilde dört farklı gün hastaneye davet edilerek toplam dört kahvaltılı öğünü tüketirilmişdir. Çalışmaya 11 katılımcı dahil edilmiştir ve çalışmanın gücü Power analizi ile  $\alpha=0,05$  için %83,9 olarak bulunmuştur. Çalışma tek merkezli, randomize, öğünde uygulanan insülin bazında tek kör olarak planlanmıştır. İlk görüşmede klinik değerlendirme yapılarak tüm katılımcıların bazal ve bolus insülin dozları ile karbonhidrat/insülin oranları gözden geçirilmiştir. Ayrıca katılımcıların vücut ağırlığı, boy ölçümleri yapılmış olup hasta dosyalarından diyabet süresi ve son 3 aylık ortalama kan şekeri düzeyini yansıtan HbA1c değeri not edilmiştir. HbA1c değeri %7,5'in altı iyi glisemik kontrol olarak tanımlanmıştır (85). Katılımcılardan ilk test öğününe gelmeden önce 3 günlük besin tüketim kayıtlarını getirmeleri istenmiştir. Planlanan çalışmada randomizasyon için vizitlerde öğünler (standart ya da yüksek yağ yüksek proteinli) ve öğünlerde uygulanacak insülin rejimi rastgele olacak şekilde sıralanmıştır. Randomizasyonun yapıma amacı katılımcıların birbirinden etkilenme durumunun ve plasebo etkisinin ortadan kaldırılmasıdır, bu nedenle katılımcılara aynı öğünleri vermek yerine araştırmacının belirleyeceği şekilde rastgele verilmiştir. Katılımcılar tükettikleri test öğünü için hesaplanan bolus insülin uygulaması konusunda bilgilendirilmedikleri için "test öğünündeki insülin uygulamasına kör" olan taraf olmuşlardır. Katılımcılara 3'er günlük arınma periyodu bırakacak şekilde test öğünü verilmesi ile amaçlanan, katılımcıların test öğünlerinden sonra kendi beslenme tarzlarına geri dönmelerini sağlamak ve bir sonraki test öğününde çalışmayı aynı koşullarda gerçekleştirmektir. Çalışmada test öğünlerinin uygulanması ve izlem için sabah kahvaltısı tercih edilmiştir. Böylece bireylerin test öğünlerini tüketmeden önce en az 8 saat aç olmaları istenmiş ve bu şekilde akşam tüketilen son öğünün etkisi ortadan kaldırılmıştır. Diyetle alınan protein ve yağların kan glukozuna etkisi bireylerin glisemik kontrol durumlarına göre değişkenlik gösterdiğinden çalışmaya metabolik kontrolü optimale yakın (HbA1c düzeyi  $<8$ ) olan bireyler dahil edilmiştir. Araştırmanın genel planı ve akış şemasına Şekil 3.1'de yer verilmiştir.

Tüm test öğünlerinden önce ( $t=0$ . dakika) ve öğünlerden sonra ( $t=60, 120, 180, 240, 300$  ve  $360$ . dakikalarda) kapiller kan ve interstisyel sıvıda glukoz düzeyleri

ölçülerek glisemik yanıt değerlendirilmiştir. Ayrıca yüksek yağ yüksek proteinli öğünün plazma glukagon, GLP-1 ve SYA düzeylerine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla katılımcılardan alınan venöz kan örneklerinde standart öğün (SÖ) ve yüksek yağ yüksek protein içerikli öğün (YYYP) öncesi ile (t=0.dakika) öğünden sonra 30, 60, 90, 120, 240 ve 360. dakikalarda plazma serbest yağ asidi, GLP-1 ve glukagon düzeyleri ölçülmüştür.



**Şekil 3.1.** Araştırmanın genel planı ve akış şeması

### 3.3. Araştırma Verilerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi

#### 3.3.1. Antropometrik Ölçümler

**Vücut ağırlığı:** Vücut ağırlığı ölçümü, tüm katılımcılarda 0.1 kilograma (kg) duyarlı kalibre aynı tartı kullanılarak yapılmıştır. Katılımcılardan ölçüm sabah aç olduğu saatlerde ve hafif giysiler ile alınmıştır (178).

**Boy uzunluğu:** Katılımcılar ayakta, ayaklar yan yana ve baş Frankfort düzleminde iken 0.01 cm duyarlı stadiometre ile alınmıştır. Ölçümü etkileyebilecek saç tokası, şapka, bere, ayakkabı ölçüm yapılmadan önce çıkartılmıştır (178).

**BKİ:** Vücut ağırlığının (kg), metre cinsinden boy uzunluğunun karesine (m<sup>2</sup>) bölünmesi ile hesaplanmıştır (178).

Bireylerin yaşa göre boy uzunluğu ve yaşa göre beden kütle indeksi Z skorları Dünya Sağlık Örgütü 2007 Büyüme Referans değerleri baz alınarak hesaplanmıştır (179).

#### 3.3.2. Bireylerin Besin Tüketim Durumlarının Değerlendirilmesi

Bireylerden ileriye yönelik 3 gün (2 gün hafta içi, 1 gün hafta sonu birbirini izleyen) olacak şekilde besin tüketim kayıtları alınmıştır. Çalışmanın başında besin tüketim durumlarının nasıl kaydedileceği ayrıntılı bir şekilde katılımcılara anlatılmıştır. Ardından Beslenme Bilgi Sistemleri (BeBiS versiyon 8.2) yazılımı kullanılarak, besin tüketim kayıtlarında belirtilen miktarlara göre, enerji, makro ve mikro besin ögesi alımları hesaplanmıştır (180). Hesaplanan enerji ve besin ögesi alımları DRI-2005 verilerinde (181) belirtilen yaşa ve cinsiyete göre günlük alınması gereken miktarlarla karşılaştırılarak gereksinmeyi karşılama yüzdeleri (%) hesaplanmıştır.

Bireylerin çalışma öncesi alınan besin tüketim kayıtlarına göre öğünlerin ve bir günün toplamının glisemik indeks (GI) ve glisemik yük (GY) değerleri hesaplanmıştır. Glisemik indeks ve glisemik yük değerlerinin hesaplanmasında “Uluslararası Glisemik İndeks ve Glisemik Yük” tablolarındaki besinlerin glisemik indeks değerleri kullanılmıştır (182-184).

Öğünün glisemik indeksi, öğünün içerdiği her bir besinin GI ile o besinin sindirilebilir karbonhidrat miktarının (g) çarpılması ve öğünün içerdiği besinlerin

toplam sindirilebilir karbonhidrat miktarına bölünmesi ile hesaplanmıştır (185). Öğünün glisemik yükü, öğünün GI ile o besinin sindirilebilir karbonhidrat miktarının (g) çarpılması ve 100'e bölünmesi formülü ile hesaplanmıştır (186). Öğünlerin GI ve GY hesaplama formülleri Tablo 3.1'de verilmiştir.

**Tablo 3.1.** Öğünlerin glisemik indeks ve glisemik yük hesaplama formülleri

|   |
|---|
| $\text{Diyet GI} = \frac{\sum_{i=1}^n \text{GI}_i \times \text{Miktar}_i}{\text{Toplam Miktar}}$ <p>[Besinin karbonhidrat miktarı (g)] x [Öğünün içerdiği her bir besinin glisemik indeksi / öğünün içerdiği besinlerin toplam sindirilebilir karbonhidrat miktarı]</p> |
| $\text{Diyet GY} = \frac{\text{Öğünün toplam sindirilebilir karbonhidrat miktarı (g)} \times \text{Öğünün glisemik indeksi}}{100}$  |

Glisemik indeks değeri  $\leq 55$  düşük, 56-69 orta,  $\geq 70$  yüksek olarak, diyetin glisemik yük değeri  $< 120$  düşük-orta,  $\geq 120$  yüksek olarak sınıflanmıştır (183).

### 3.3.3. Kahvaltı Menülerinin Planlanması

Tip 1 diyabetli bireylerde tıbbi beslenme tedavisi kapsamında günlük alınan enerjinin %50-55'inin karbonhidratlardan, %15-20'sinin proteinden, %30-35'inin yağlardan olacak şekilde tüketilmesi önerilmektedir (7). Bu önerilere uygun olarak, çalışma sırasında katılımcıların tükettiği standart öğünde kahvaltı için belirlenen enerjinin %16'sı proteinden ve %30'u yağdan gelecek şekilde planlanmıştır, yüksek yağ yüksek proteinli öğünde ise bu oranlar sırasıyla %42 ve %21 olarak düzenlenmiştir. Standart öğün sağlıklı beslenme ilkeleri doğrultusunda, yüksek yağ yüksek proteinli öğün ise adölesanların sıklıkla tükettiği yağ ve protein içeriği yüksek öğün olacak şekilde düzenlenmiştir. Test kahvaltı öğünlerinin enerji ve besin ögesi bileşimleri Tablo 3.2'deki gibidir.

**Tablo 3.2.** Test kahvaltısı öğünlerinin içeriği ve besinsel içerikleri

| <b>Standart öğün (SÖ)</b>   | <b>Yüksek yağ yüksek proteinli öğün (YYYP)</b>                              |
|---|---|
| 200 mL yarım yağlı süt  | 200 mL tam yağlı süt  |
| 30 g tam yağlı beyaz peynir   | 1 adet yumurta  |
| 10 g zeytin   | 50 g kaşar peyniri  |
| 50 g domates  | 10 g zeytin   |
| 50 g salatalık  | 100 g elma  |
| 100 g elma  | 50 g domates  |
| 75 g kepekli ekmek  | 50 g salatalık  |
|   | 75 g kepekli ekmek  |
| 439,8 kkal  | 638,5 kkal  |
| 16,9 g protein  | 32,4 g protein  |
| 14,8 g yağ  | 30,4 g yağ  |
| 58,6 g karbonhidrat   | 58,2 g karbonhidrat   |
| 8,0 g posa  | 8,0 g posa  |
| Hesaplanan Glisemik İndeks 59,1<br>(%54 karbonhidrat, %30 yağ, %16 protein) | Hesaplanan Glisemik İndeks 59,1<br>(%37 karbonhidrat, %42 yağ, %21 protein) |

### **3.3.4. Standart Öğün ve Test Öğünleri İçin Gerekli İnsülin Dozlarının Belirlenmesi**

Bireylerin öğündeki insülin gereksinmesi bireysel karbonhidrat/insülin oranlarına göre hesaplanarak uygulanmıştır. Bununla birlikte bireylerin kullandıkları insülin türünde herhangi bir değişiklik yapılmamıştır, pompada hangi hızlı etkili analog insülin (Novorapid/Humalog) kullanılıyorsa çalışma bu insülinle sürdürülmüştür. SÖ ve YYYP için gerekli insülin dozu karbonhidrat sayımı yöntemiyle hesaplanmıştır, YYYP-a ve YYYP-b için gerekli insülin dozları ise karbonhidrat sayımına ek olarak belirlenen insülin uygulama yöntemleri ile hesaplanmıştır. Bu yöntemler YYYP-a öğünü için yağ sayımı, YYYP-b öğünü için



yağ-protein sayımı (uyarlanmış Pankowska) yöntemleridir (111). Yağ sayımı yöntemi Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi'nde uygulanmakta olup öğündeki ilk 15 gram yağdan sonra her 15 g yağ için 1 ünite insülin uygulamasıdır. Yağ-protein sayımı yönteminde ise uyarlanmış Pankowska algoritması kullanılmıştır. Pankowska algoritmasına göre yağ ve/veya proteinden her 100 kkal'lık birim 1 yağ-protein ünitesi (FPU) olarak hesaplanmaktadır. Karbonhidrat sayımı ile hesaplanan normal bolusa ek olarak 1 FPU için 3 saat, 2 FPU için 4 saat, 3 FPU için 5 saat, 3'ten fazla FPU için 8 saate kadar yarma bolusu uygulanmaktadır (112). Ancak test öğünü uygulamalarına başlamadan önce yapılan pilot çalışmada Pankowska Algoritması uygulandığında tüm bireylerde hipoglisemi gözlenmiş ve yöntemde değişiklik yapılarak uyarlanmış Pankowska algoritmasına göre yağ-protein sayımı yapılmasına karar verilmiştir. Uyarlanmış Pankowska algoritmasında ilk 200 kkal'den sonra protein ve yağdan gelen her 100 kkal için 1 ünite ek insülin dozu uygulanmıştır.

Hesaplanan insülin dozları tüm öğünler için öğünler tüketilmeye başlamadan hemen önce insülin pompası yardımıyla gönderilmeye başlanmıştır. Standart (SÖ) ve yüksek yağ yüksek proteinli (YYYP) öğünler için K/İ oranına göre hesaplanan insülinin %100'ü bolus şeklinde ve standart hızda (1,5 Ü/dk) gönderilmiştir. YYYP-a ve YYYP-b öğünleri için uygulanan insülin ise (karbonhidrat sayımına ek olarak yağ sayımı ve yağ-protein sayımına göre) çift dalga bolus şeklinde gönderilmiştir. Bu yöntemde K/İ oranına göre hesaplanan insülin dozu standart bolus, yağ/yağ-protein sayımına göre hesaplanan insülin dozu ise 4 saatte gönderilmiştir.

SÖ ve YYYP için uygulanan insülin ortalama değeri 11,6 IU (7,2-16,6 IU) iken, YYYP-a için 12,6 IU (8,2-17,6 IU) ve YYYP-b için 13,6 IU'e (9,2-18,6 IU) yükseltilmiştir. Katılımcıların kahvaltılı öğünü için karbonhidrat/insülin oranı ortalama değeri 5 (3,5-8,0) olarak hesaplanmıştır. Çift dalga bolus insülin uygulanan öğünler olan YYYP-a ve YYYP-b öğünlerinde sırasıyla öğün için hesaplanan insülinin dozunun %7,9'u ve %14,7'si yarma olacak şekilde sürekli insülin infüzyon pompasından gönderilmiştir (Bu veriler tabloda yer almamaktadır).

### 3.3.5. Standart Öğün ve Test Öğünlerinden Sonra Glukoz Yanıtının İzlenmesi

Çalışmaya katılan bireyler üçer gün arayla 4 farklı günde SÖ, YYYYP, YYYYP-a ve YYYYP-b öğünlerini tüketmişlerdir. Öğün tüketiminden itibaren saatlik kapiller kan glukoz ölçümü yapılmıştır. Ayrıca test öğünlerine ait öğünden sonraki 6 saatlik glukoz değerleri sürekli glukoz ölçüm cihazının okuyucu hafızasına kaydedilerek bilgisayar yazılımı ile değerlendirilmiştir. Gece 8 saatlik açlığı takiben her test öğününden önce kapiller kan glukoz düzeyleri ölçülmüştür. Sabah açlık kan glukozu >250 mg/dL olanlar çalışmaya o gün dahil edilmemiştir. Bu şekilde 3 bireyin sabah açlık kan glukozu >250 mg/dL olduğu için o gün test öğünü uygulanamamış olup başka bir tarihe randevu verilmiştir. Öğünden sonraki izlem sırasında kan glukoz düzeyi <70 mg/dL ölçülen bireylerin test günü sonlandırılarak hipoglisemi tedavisi uygulanmıştır ve test öğünü için başka bir tarihe randevu verilmiştir. Aynı zamanda izlem sırasında kan glukoz düzeyi >350 mg/dL ölçülen bireylerin test günü sonlandırılarak düzeltme dozu uygulanmıştır ve test öğünü için başka bir tarihe randevu verilmiştir. Hipoglisemi ve hiperglisemi durumları dışında kapiller kan glukoz ölçümü ile sensör glukoz değerleri arasında uyumsuzluk olan test öğünlerine ait veriler çalışma dışı bırakılarak yeni sensör ile test öğünü tekrar edilmiştir.

Test öğünü boyunca bireylere sabit miktarda (500 mL) su tüketimine izin verilmiş olup çay kahve tüketimine izin verilmemiştir. Ayrıca, bireylerin test süresince film izlemelerine, kitap okumalarına, elektronik cihazlarda (bilgisayar, cep telefonu vb) oyun oynamalarına ve diğer sedanter aktivitelere izin verilmiştir, ancak uyumalarına müsaade edilmemiştir.

Bireyler kahvaltı öğünü test diyeti olarak verildikten sonra 6 saat süresince izlem altında tutulmuşlardır ve öğünden sonra 6 saat süre ile hipoglisemi yaşanması dışında (hipoglisemi yaşayanların test öğünü sonlandırılarak) herhangi bir ara öğün verilmemiştir. Test diyeti dışında bireylere herhangi bir ara ya da ana öğün verilmemiştir.

### **3.3.6. Standart Öğün ve Test Öğünlerinde Glukoz, Glukagon, GLP-1, SYA Düzeylerinin Ölçümü**

Test günü katılımcıların saat 08.00'de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Polikliniği'nde olmaları istenmiştir ve test kahvaltısı öğünü servis edilmeden önce kan örneklerinin alınabilmesi için uzman bir hemşire tarafından katılımcıların koluna kateter yerleştirilmiştir. Test kahvaltısı öğünü 8 saatlik açlıktan sonra katılımcılara servis edilmiştir ve 15 dakika içerisinde tüketmeleri istenmiştir.

#### **Kapiller Kanda Glukoz Ölçümü**

Standart öğün ve test öğünleri süresince 6 saat boyunca saatlik (0., 60., 120., 180., 240., 300., 360. dk) kapiller kan glukoz ölçümü Abbott Freestyle Precision Pro® marka cihaz ile yapılmıştır.

#### **İnterstisyel Sıvıda Glukoz Ölçümü**

Standart ve test öğünleri uygulamasına başlamadan 1-2 gün önce bireylere Abbott Freestyle Libre® sürekli glukoz ölçüm sistemi sensörü takılmıştır ve test öğünlerinden sonraki 6 saat süresince okuyucu hafızasına kaydedilen glukoz değerleri bilgisayar yazılımı ile değerlendirilmiştir.

#### **Glukagon, GLP-1 ve Serbest Yağ Asitleri için Kan Örneklerinin Toplanması ve Analizi**

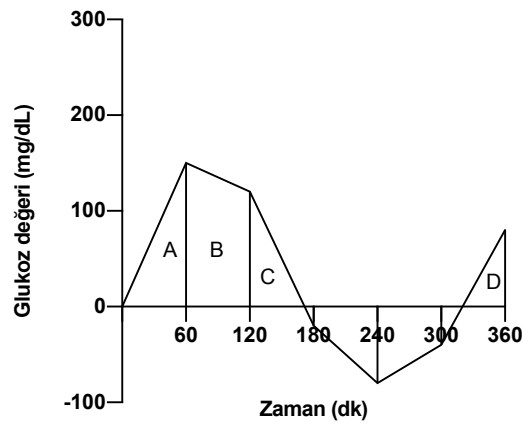
Test günü yerleştirilen kateterden alınan venöz kan örnekleri standart öğün (SÖ) ve yüksek yağ yüksek proteinli öğünden (YYYP) hemen önce (t=0.dakika) ve öğünden sonraki 30., 60., 90., 120., 240. ve 360. dakikalarda alınmıştır.

Glukagon, GLP-1 ve SYA düzeylerinin analizinde gerekli plazma örneklerinin toplanması için kanlar EDTA içeren tüplere alındıktan sonra 30 dakika içerisinde buzlu kaplarda taşınarak laboratuvarında +4°C'de 2250 RPM'de 15 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Plazma örnekleri elde edildikten sonra ölçüm gününe dek -80°C'de derin dondurucuda saklanmıştır.

Tüm katılımcılardan toplanan plazma örnekleri çalışılacağı gün çözdürülerek, BT LAB® marka ELİSA kitleri ile immunoassay yöntem kullanılarak glukagon, GLP-1 ve SYA düzeyleri analiz edilmiştir.

### 3.3.7. Standart Öğün ve Test Öğünleri İçin Glisemik Yanıtın Değerlendirilmesi

Standart ve test öğünleri için erken (0-120 dk), geç (120-360 dk) ve tüm (0-360 dk) glisemik yanıt “artımsal eğri altında kalan alanın (iAUC) hesaplanması” yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu yöntem 1998 yılında FAO/WHO uzmanlar komitesi tarafından besinlerin glisemik değerinin hesaplanmasında en uygun yöntem olarak belirlenmiştir (187). Artımsal eğri altında kalan alan (iAUC) değerleri için Şekil 3.2’de görüldüğü gibi trapezoidal yöntemle aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır (188, 189).



Şekil 3.2. Standart öğün ve test öğünlerinden sonra elde edilen glukoz yanıtı

İlk zaman aralığı için ( $x = 1$ );

$G_0, G_1, \dots, G_n$  = Kan glukoz değeri;  $t_0, t_1, \dots, t_n$  = Zaman

Eğer  $G_1 > G_0$ ,  $A_1 = (G_1 - G_0) \times (t_1 - t_0)/2$ ; aksi halde,  $A_1 = 0$ .

Diğer zaman aralıkları için ( $x > 1$ );

Eğer  $G_x \geq G_0$  ve  $G_{x-1} \geq G_0$ ,  $A_x = (((G_x - G_0)/2) + (G_{x-1} - G_0)/2) \times (t_x - t_{x-1})/2$ ;

Eğer  $G_x \geq G_0$  ve  $G_{x-1} < G_0$ ,  $A_x = ((G_x - G_0)^2 / (G_x - G_{x-1})) \times (t_x - t_{x-1})/2$ ;

Eğer  $G_x < G_0$  ve  $G_{x-1} \geq G_0$ ,  $A_x = ((G_{x-1} - G_0)^2 / (G_{x-1} - G_x)) \times (t_x - t_{x-1})/2$ ;

Eğer  $G_x < G_0$  ve  $G_{x-1} < G_0$ ,  $A_x = 0$ .

Toplam iAUC= A + B + C + D

Test öğünlerinin rölatif glisemik indeksi hesaplanırken standart öğünün rölatif glisemik indeksi 100 kabul edilerek YYYYP, YYYYP-a ve YYYYP-b öğünleri için 0-120. dk, 120-240. dk. ve 0-360. dk' da glisemik indeks hesabı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır (184).

**Test öğünlerinin rölatif glisemik indeksi** = 100 x Test öğünleri için eğri altında kalan alan / Standart öğün için eğri altında kalan alan.

### 3.3.8. Standart Öğün ve Yüksek Yağ Yüksek Proteinli Öğün İçin Glukagon, GLP-1 ve SYA Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Eğri altında kalan alan (AUC) glukagon, GLP-1 ve SYA için Şekil 3.3'te görüldüğü gibi trapezoidal yöntemle aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır.

1 numaralı alan= (A+B) × 30/2

2 numaralı alan= (B+C) × 30/2

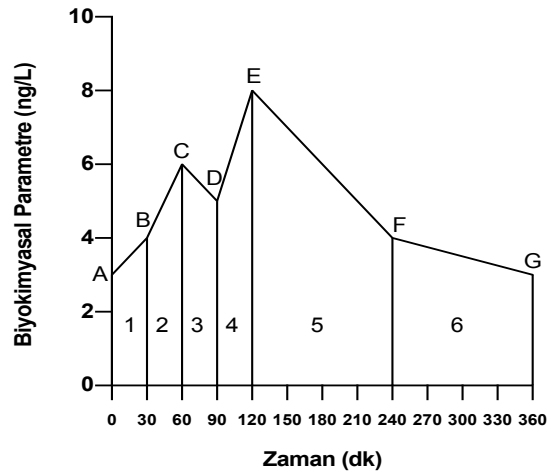
3 numaralı alan= (C+D) × 30/2

4 numaralı alan= (D+E) × 30/2

5 numaralı alan= (E+F) × 120/2

6 numaralı alan= (F+G) × 120/2

Tüm alanların toplamı (1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6) Glukagon, GLP-1 ve SYA için yanıt alanını vermektedir.



**Şekil 3.3.** Glukagon, GLP-1 ve Serbest Yağ Asitlerinin değerlendirilmesinde toplam eğri altında kalan alanın (tAUC) hesaplanması

Artımsal eğri altında kalan alan (iAUC) glukagon, GLP-1 ve SYA için Şekil 3.4'te görüldüğü gibi trapezoidal yöntemle aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır. Bireylerden alınan venöz kanda postprandiyal SYA ve glukagon değerleri çoğunlukla bazal değerinin altında seyrettiği için yalnızca GLP-1 için iAUC değerleri hesaplanmıştır.

İlk zaman aralığı için ( $x = 1$ );

$G_0, G_1, \dots, G_n =$  Glukagon, GLP-1 ve SYA değeri;  $t_0, t_1, \dots, t_n =$  Zaman

Eğer  $G_1 > G_0$ ,  $A_1 = (G_1 - G_0) \times (t_1 - t_0)/2$ ; aksi halde,  $A_1 = 0$ .

Diğer zaman aralıkları için ( $x > 1$ );

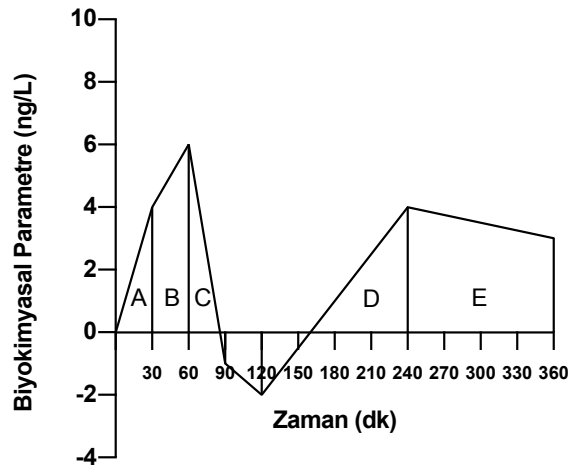
Eğer  $G_x \geq G_0$  ve  $G_{x-1} \geq G_0$ ,  $A_x = (((G_x - G_0)/2) + (G_{x-1} - G_0)/2) \times (t_x - t_{x-1})/2$ ;

Eğer  $G_x \geq G_0$  ve  $G_{x-1} < G_0$ ,  $A_x = ((G_x - G_0)^2 / (G_x - G_{x-1})) \times (t_x - t_{x-1})/2$ ;

Eğer  $G_x < G_0$  ve  $G_{x-1} \geq G_0$ ,  $A_x = ((G_{x-1} - G_0)^2 / (G_{x-1} - G_x)) \times (t_x - t_{x-1})/2$ ;

Eğer  $G_x < G_0$  ve  $G_{x-1} < G_0$ ,  $A_x = 0$ .

Toplam iAUC = A + B + C + D + E



**Şekil 3.4.** Glukagon, GLP-1 ve Serbest Yağ Asitlerinin değerlendirilmesinde artımsal eğri altında kalan alanın (iAUC) hesaplanması

### 3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Araştırmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programının 23.0 versiyonu (190) ve Microsoft Excel 2016 yazılımları kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) ile, sayısal veriler ise normal dağılan değişkenler için ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S), normal dağılmayanlar için ortanca, alt ve üst değerler ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde Ki-Kare testi uygulanmıştır (191).

Verilerin analizinde ilk olarak hangi testlerin (parametrik/nonparametrik testler) uygulanacağına karar vermek için karşılanması gereken varsayımlar test edilmiştir. Dağılımın normalliğine karar vermek için Shapiro-Wilks testinden elde edilen anlamlılık düzeyi 0,05'ten büyük olan verilerin normal dağılım gösterdiği kabul edilmiştir. Anlamlılık düzeyi 0,05'ten küçük olan verilerde basıklık ve çarpıklık değerleri  $\pm 2,0$  arasında olan değerlerin normal dağıldığı kabul edilmiştir. Parametrik test koşulları sağlanmadığından bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Çalışmada aynı bireylerden ikiden fazla ölçüm alındığı için ikiden çok grupta bağımlı değişkenler için tekrarlı ölçümlerde varyans analizinin nonparametrik karşılığı olan Friedman Testi uygulanmıştır. Test öğünleri arasında farkın kaynağının belirlenmesi için post-hoc karşılaştırmalar Wilcoxon Testi ile yapılmıştır ve anlamlılık düzeyleri Bonferonni düzeltmesi uygulanarak değerlendirilmiştir. Standart öğünde ve yüksek yağ yüksek protein içerikli öğünde

glukagon, GLP-1 ve SYA düzeylerinin farklılık gösterip göstermediğinin incelenmesinde veriler aralıklı serilerden oluştuğundan ve iki eşleştirilmiş değişken arasındaki farkın anlamlılığı değerlendirildiğinden Wilcoxon Testi uygulanmıştır. Elde edilen değerlerin anlamlı olup olmadığının yorumlanmasında 0,05 anlamlılık düzeyi ölçüt olarak kullanılmıştır (191).



## 4. BULGULAR

### 4.1. Bireylerin Genel ve Hastalığa İlişkin Özellikleri

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı ile izlenen ve sürekli subkutan insülin infüzyonu (CSII) uygulanan 12-18 yaş arası 11 hasta ile yürütülmüştür. Bireylerin genel özelliklerinin cinsiyete göre ortanca ve alt-üst değerleri Tablo 4.1’de verilmiştir. Araştırmaya katılan bireylerin yaşlarının ortanca değeri 17,5 yıldır. Bireylerin diyabetli olma süreleri 12,0 yıl olup, erkeklerin 12,0 yıl, kızların 13,0 yıldır. Bireylerin CSII kullanma süreleri 2,0 yıl olarak bulunmuştur. Bununla birlikte Tip 1 diyabetli bireylerde glisemik kontrol göstergesi olan HbA1c değerine bakıldığında, kızların HbA1c değeri %7,3, erkeklerin %7,7 olarak saptanmıştır (Tablo 4.1). Araştırmaya katılan erkek ve kızların yaşları, tanı alma yaşları, diyabet yaşları, HbA1c düzeyleri ve CSII kullanma süreleri benzerdir.

**Tablo 4.1.** Bireylerin genel özelliklerinin cinsiyete göre ortanca ve alt-üst değerleri

|                            | Erkek (n=7)          | Kız (n=4)            | Toplam (n=11)        | p*    |
|----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------|
|                            | Ortanca<br>(Alt-Üst) | Ortanca<br>(Alt-Üst) | Ortanca<br>(Alt-Üst) |       |
| Yaş (yıl)                  | 17,5<br>(15,5-18,0)  | 17,6<br>(12,50-18,0) | 17,5<br>(12,5-18,0)  | 0,702 |
| Tanı alma yaşı (yıl)       | 5,9<br>(2,0-13,0)    | 3,2<br>(2,5-5,8)     | 4,0<br>(2,0-13,0)    | 0,344 |
| Diyabet süresi (yıl)       | 12,0<br>(4,5-16,0)   | 13,0<br>(10,0-15,0)  | 12,0<br>(4,5-16,0)   | 0,704 |
| HbA1c (%)                  | 7,7<br>(7,4-7,9)     | 7,3<br>(6,9-7,9)     | 7,7<br>(6,9-7,9)     | 0,251 |
| CSII kullanma süresi (yıl) | 2,00<br>(0,5-3,5)    | 2,30<br>(0,7-5,0)    | 2,0<br>(0,5-5,0)     | 0,635 |

\*Mann Whitney U Testi

Araştırmaya dahil edilen tüm bireyler CSII uygulayan bireyler olduğundan kullandıkları insülin türü yalnızca hızlı etkili insülin olup günlük kullandıkları bazal ve bolus insülinleri ile toplam insülin dozları Tablo 4.2’de verilmiştir. Araştırmada yer alan erkeklerin günlük bolus insülin dozu 48,4 IU, kızlarınki 26,3 IU olarak saptanmış olup aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p=0,038$ ). Günlük uyguladıkları bazal insülinler açısından farklılık görülmemekle birlikte, toplam insülin dozları erkeklerin 67,6 IU, kızların 51,5 IU olarak hesaplanmıştır ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,023$ ). Bireylerin günlük vücut ağırlığı başına uyguladıkları insülin gereksinimleri cinsiyete göre farklılık göstermemektedir.

**Tablo 4.2.** Bireylerin insülin infüzyon pompasında uyguladıkları insülin dozları ve bazal/bolus oranları

| Hızlı etkili<br>İnsülin dozu        | Erkek (n=7)          | Kız (n=4)            | Toplam (n=11)        | p*           |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------|
|                                     | Ortanca<br>(Alt-Üst) | Ortanca<br>(Alt-Üst) | Ortanca<br>(Alt-Üst) |              |
| Bolus insülin (IU/gün)              | 48,4<br>(32,5-54,1)  | 26,3<br>(21,2-41,4)  | 39,4<br>(21,2-54,1)  | <b>0,038</b> |
| Bazal insülin (IU/gün)              | 20,0<br>(16,3-29,6)  | 23,1<br>(16,8-27,0)  | 21,7<br>(16,3-29,6)  | 0,571        |
| Toplam insülin (IU/gün)             | 67,6<br>(54,1-78,6)  | 51,5<br>(44,0-58,2)  | 58,5<br>(44,0-78,6)  | <b>0,023</b> |
| İnsülin gereksinmesi<br>(IU/kg/gün) | 0,8<br>(0,7-1,1)     | 1,1<br>(0,9-1,3)     | 0,9<br>(0,7-1,3)     | 0,446        |
| Bolus insülin (%)                   | 68,8<br>(52,3-75,8)  | 51,1<br>(48,2-71,1)  | 67,3<br>(48,2-75,8)  | 0,089        |
| Bazal insülin (%)                   | 31,2<br>(24,2-47,7)  | 48,9<br>(28,9-51,8)  | 32,6<br>(24,2-51,8)  | 0,089        |

\*Mann Whitney U testi

Yapılan araştırmada bireylerin glisemik kontrol durumlarına göre insülin gereksinimleri, diyabet yaşları ve CSII tedavisi uygulama süreleri değerlendirilmiştir (Tablo 4.3). HbA1c değeri  $<7,5$  olan bireylerin insülin gereksinmesi 0,9 IU/kg/gün,

diyabet yaşı 12,0 yıl, CSII kullanma süreleri 1,5 yıl iken, HbA1c değeri  $\geq$ %7,5 olan bireylerin insülin gereksinmesi 0,9 IU/kg/gün, diyabet yaşı 13,0 yıl, CSII kullanma süreleri 2,0 yıl olarak saptanmıştır. HbA1c düzeyine göre insülin gereksinmesi, diyabet yaşı ve insülin infüzyon pompa tedavisi uygulama süreleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

**Tablo 4.3.** Bireylerin HbA1c düzeylerine göre insülin dozu ve diyabet yaşı

|                                     | HbA1c değeri (%)     |                      | p*    |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------|
|                                     | <%7,5                | $\geq$ %7,5          |       |
|                                     | Ortanca<br>(Alt-Üst) | Ortanca<br>(Alt-Üst) |       |
| İnsülin gereksinmesi<br>(IU/kg/gün) | 1,0<br>(0,9-1,2)     | 0,9<br>(0,7-1,3)     | 0,410 |
| Diyabet yaşı (yıl)                  | 12,0<br>(6,0-15,0)   | 13,0<br>(4,5-16,0)   | 0,837 |
| CSII kullanma süresi (yıl)          | 1,5<br>(0,7-3,5)     | 2,0<br>(0,5-5,0)     | 0,758 |

\* *Mann Whitney U testi*

Bireylere ve ailelerine yönelik bazı sosyo-demografik özelliklerin dağılımı Tablo 4.4'te verilmiştir. Araştırmada yer alan tüm bireyler herhangi bir eğitim kurumuna devam etmekte ve %9,1'i ortaokul, %90,9'u lise eğitimi almaktadır. Anne ve babanın eğitim durumuna bakıldığında ise annelerin %45,5'i, babaların %54,5'i, lisans eğitimi almıştır. Aile yapılarına bakıldığında, %81,8'i çekirdek aile şeklinde yaşamaktadır.

**Tablo 4.4.** Bireylere ve ailelerine yönelik bazı sosyo-demografik özelliklerin dağılımı (%)

| Demografik özellikler        | Erkek |       | Kız |      | Toplam |      |
|------------------------------|-------|-------|-----|------|--------|------|
|                              | n     | %     | n   | %    | n      | %    |
| <b>Eğitim durumu</b>         |       |       |     |      |        |      |
| Ortaokul                     | -     | -     | 1   | 25,0 | 1      | 9,1  |
| Lise                         | 7     | 100,0 | 3   | 75,0 | 10     | 90,9 |
| <b>Annenin eğitim durumu</b> |       |       |     |      |        |      |
| Ortaokul                     | 2     | 28,5  | 1   | 25,0 | 3      | 27,3 |
| Lise                         | 1     | 14,3  | 1   | 25,0 | 2      | 18,2 |
| Önlisans                     | 1     | 14,3  | -   | -    | 1      | 9,1  |
| Lisans                       | 3     | 42,9  | 2   | 50,0 | 5      | 45,5 |
| <b>Babamın eğitim durumu</b> |       |       |     |      |        |      |
| İlkokul                      | 1     | 14,3  | -   | -    | 1      | 9,1  |
| Lise                         | 1     | 14,3  | 2   | 50,0 | 3      | 27,3 |
| Önlisans                     | 1     | 14,3  | -   | -    | 1      | 9,1  |
| Lisans                       | 4     | 57,1  | 2   | 50,0 | 6      | 54,5 |
| <b>Kardeş sayısı</b>         |       |       |     |      |        |      |
| 1                            | 2     | 28,6  | 1   | 25,0 | 3      | 27,3 |
| 2                            | 3     | 42,9  | 2   | 50,0 | 5      | 45,5 |
| 3                            | 2     | 28,6  | 1   | 25,0 | 3      | 27,3 |
| <b>Aile yapısı</b>           |       |       |     |      |        |      |
| Çekirdek                     | 6     | 85,7  | 3   | 75,0 | 9      | 81,8 |
| Tek ebeveyn                  | 1     | 14,3  | 1   | 25,0 | 2      | 18,2 |

#### 4.2. Bireylerin Antropometrik Özellikleri

Araştırmada yer alan bireylerin antropometrik özelliklerinin cinsiyete göre ortanca ve alt-üst değerleri Tablo 4.5'te yer almaktadır. Erkeklerin vücut ağırlığı ortanca değeri 79,0 kg, kızlarınki 55,5 kg'dır. Boy uzunluğu erkeklerde 176,0 cm, kızlarda 160,5 cm iken, BKİ değeri erkeklerde 24,7 kg/m<sup>2</sup>, kızlarda 22,0 kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. Bireylerin yaşa göre boy Z skor değerleri ile BKİ Z skor değerlerinin cinsiyete göre benzer olduğu görülmektedir.

**Tablo 4.5.** Bireylerin antropometrik özelliklerinin cinsiyete göre ortalama ve alt-üst değerleri

|                          | Erkek (n=7)            | Kız (n=4)              | p*    |
|--------------------------|------------------------|------------------------|-------|
|                          | Ortalama<br>(Alt-Üst)  | Ortalama<br>(Alt-Üst)  |       |
| Vücut ağırlığı (kg)      | 79,0<br>(60,0-89,6)    | 55,5<br>(45,0-66,0)    |       |
| Boy uzunluğu (cm)        | 176,0<br>(172,4-179,0) | 160,5<br>(151,0-171,0) |       |
| BKI (kg/m <sup>2</sup> ) | 24,7<br>(19,6-28,3)    | 22,0<br>(17,8-24,2)    |       |
| Yaşa göre boy Z skoru    | 0,03<br>(-0,67-1,0)    | 1,63<br>(-1,80-2,05)   | 0,186 |
| Yaşa göre BKI Z skoru    | 1,1<br>(-0,6-1,8)      | 0,7<br>(-1,3-0,9)      | 0,345 |

\*Mann Whitney U Testi

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2007 referans değerlerine göre yaşa ve cinsiyete göre boy uzunluğu ve BKI değerleri sınıflandırılmıştır (Tablo 4.6). Çalışmada yer alan erkek bireylerin tümünün yaşa göre boy uzunluğu Z skor değeri normal aralıkta bulunmuştur. BKI Z skoru sınıflamasına göre ise -2SD'nin altında (zayıf) birey bulunmamaktadır. Bu sınıflamaya göre bireylerin %45,4'ü normal ( $\geq -1SD - < 1SD$ ), %45,5'i, fazla kilolu ( $\geq 1SD - < 2SD$ ) olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.6.** Bireylerin cinsiyete göre boy uzunluğu ve BKI Z skorlarının dağılımı (%)

| Antropometrik ölçümler       | Erkek |       | Kız |      | Toplam |      |
|------------------------------|-------|-------|-----|------|--------|------|
|                              | n     | %     | n   | %    | n      | %    |
| <b>Yaşa göre boy Z skoru</b> |       |       |     |      |        |      |
| <-2SD                        | -     | -     | 1   | 25,0 | 1      | 9,1  |
| $\geq -2SD - < -1SD$         | -     | -     | 1   | 25,0 | 1      | 9,1  |
| $\geq -1SD - < 1SD$          | 7     | 100,0 | 2   | 50,0 | 9      | 81,8 |
| <b>Yaşa göre BKI Z skoru</b> |       |       |     |      |        |      |
| $\geq -2SD - < -1SD$         | -     | -     | 1   | 25,0 | 1      | 9,1  |
| $\geq -1SD - < 1SD$          | 3     | 42,8  | 2   | 50,0 | 5      | 45,4 |
| $\geq 1SD - < 2SD$           | 4     | 57,2  | 1   | 25,0 | 5      | 45,5 |

### 4.3. Bireylerin Besin Tüketim Durumlarına İlişkin Özellikler

Araştırmaya dahil edilmeden önce bireylerin 3 günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır. Çalışma öncesi besin tüketim durumlarına göre günlük enerji ve makro besin öğeleri alımları ile gereksinmeyi karşılama durumları Tablo 4.7’de verilmiştir. Günlük enerji alımının erkeklerde ortanca değeri 2325,9 kkal, kızlarda 1638,7 kkal olduğu, erkeklerde gereksinmenin %81,3’ünün karşılandığı, kızlarda ise gereksinmenin %73,5’inin karşılandığı bulunmuştur. Karbonhidratın enerjiden gelen oranının erkeklerde %46,3, kızlarda %44,6 olduğu belirlenmiştir. Proteinin enerjiden gelen oranının erkeklerde %16,4, kızlarda %15,0 olduğu belirlenmiştir ve önerilen aralıktadır. Günlük yağ alımının erkeklerde enerjinin %36,0’sı, kızlarda %39,2 ile her iki grupta da önerilenin üzerinde olduğu bulunmuştur. Doymuş yağ alımının erkeklerde enerjinin %16,2’si, kızlarda %15,6’sı olduğu, tekli doymamış yağ alımının erkeklerde enerjinin %12,4’ü, kızlarda %13,1’i olduğu, çoklu doymamış yağ alımının ise erkeklerde enerjinin %5,7’si, kızlarda %7,7’si olduğu belirlenmiştir. Omega-3 alımının erkeklerde %112,5, kızlarda %130,0; omega-6 alımının ise erkeklerde %79,2, kızlarda ise %113,9 oranında gereksinmeyi karşıladığı saptanmıştır. Posa alımının ise her iki cinsiyette de yetersiz olduğu, erkeklerde gereksinmenin %58,8’ini, kızlarda %58,5’ini karşıladığı sonucuna varılmıştır.

Bireylerin çalışma öncesi besin tüketim durumlarına göre vitamin ve mineral alımları ile gereksinmeyi karşılama durumları Tablo 4.8’de gösterilmektedir. Sırasıyla erkeklerde ve kızlarda A vitaminini gereksinmesini karşılama yüzdeleri %106,6 ve %208,4 olup, günlük alım miktarları açısından kızlar erkeklere göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek A vitamini alımına sahip bulunmuştur ( $p=0,014$ ). Bireylerin günlük niasin alımlarına bakıldığında, erkeklerin gereksinmeyi karşılama yüzdesi %94,8 iken kızlarınki %78,1 olarak bulunmuştur ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,014$ ). Erkeklerde ve kızlarda B<sub>6</sub> vitamini için gereksinmeyi karşılama yüzdesi sırasıyla %108,5 ve %109,6; B<sub>12</sub> vitamini için %250,0 ve %198,7 olarak belirlenmiştir. Günlük B<sub>12</sub> alımının erkeklerde gereksinmenin yaklaşık 2,5 katı, kızlarda 2 katı kadar alındığı sonucuna varılmıştır. Erkeklerde ve kızlarda günlük folik asit gereksinmesini karşılama yüzdeleri sırasıyla %82,1 ve %82,5; C vitamini için %156,0 ve %201,4; kalsiyum için %79,7 ve %68,8, magnezyum için %81,3 ve %76,5, demir için %105,6 ve %66,7, çinko için %113,2 ve %104,0 olduğu, sodyum alımının

erkeklerde günlük gereksinimin yaklaşık 3 katı, kızlarda yaklaşık 2 katı kadar olduğu (sırasıyla %277,5 ve %213,5) saptanmıştır. Bireylerin günlük fosfor gereksinmesini karşılama yüzdeleri açısından da erkekler ve kızlar arasında (sırasıyla %123,5 ve %103,7) istatistiksel açıdan fark olduğu sonucuna varılmıştır ( $p=0,038$ ).

**Tablo 4.7.** Bireylerin çalışma öncesi besin tüketimine göre toplam enerji ve makro besin ögeleri günlük alımı ve gereksinmeyi karşılama durumu

|                               | Erkek (n=7)               |                        |                          | Kız (n=4)                 |                                  |                          | p*    |
|-------------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------------|--------------------------|-------|
|                               | Günlük alım               | Gereksinmeyi karşılama |                          | Günlük alım               | Gereksinmeyi karşılama           |                          |       |
|                               | Ortanca<br>(Alt-Üst)      | Gereksinme***          | Ortanca (%)<br>(Alt-Üst) | Ortanca<br>(Alt-Üst)      | Gereksinme***                    | Ortanca (%)<br>(Alt-Üst) |       |
| Enerji (kkal)**               | 2325,9<br>(1859,7-3045,6) | 2860                   | 81,3<br>(65,0-106,5)     | 1638,7<br>(1484,8-1905,0) | 10-13 yaş:2200<br>14-18 yaş:2260 | 73,5<br>(65,7-84,3)      | 0,345 |
| Karbonhidrat (E%)             | 46,3<br>(44,3-49,6)       | 45-55                  | 92,5<br>(88,6-99,1)      | 44,6<br>(35,7-50,1)       | 45-55                            | 89,2<br>(71,3-100,2)     | 0,85  |
| Protein (E%)                  | 16,4<br>(13,0-16,9)       | 15-20                  | 109,6<br>(86,9-112,7)    | 15,0<br>(14,0-17,9)       | 15-20                            | 99,9<br>(93,3-119,1)     | 0,45  |
| Yağ (E%)****                  | 36,0<br>(35,5-37,7)       | 25-35                  | 120,0<br>(118,4-125,6)   | 39,2<br>(34,5-45,5)       | 25-35                            | 130,5<br>(114,9-151,7)   | 0,85  |
| Doymuş yağ asidi (E%)         | 16,2<br>(13,9-16,5)       | <10                    | 162,1<br>(138,7-165,0)   | 15,7<br>(12,1-21,6)       | <10                              | 156,5<br>(121,2-216,4)   | 0,705 |
| Tekli doymamış yağ asidi (E%) | 12,4<br>(10,7-13,2)       | >10                    | 124,0<br>(107,1-132,2)   | 13,1<br>(9,8-16,1)        | >10                              | 130,8<br>(98,3-160,7)    | 0,450 |
| Çoklu doymamış yağ asidi (E%) | 5,7<br>(4,0-8,0)          | <10                    | 56,7<br>(39,6-79,7)      | 7,7<br>(4,4-9,3)          | <10                              | 76,7<br>(44,5-93,2)      | 0,705 |
| Omega-3 (g)**                 | 1,8<br>(1,5-2,7)          | 1,6                    | 112,5<br>(93,1-168,1)    | 1,43<br>(1,3-1,8)         | 10-13 yaş:1,0<br>14-18 yaş:1,1   | 130,0<br>(119,1-185,0)   | 0,131 |

\*Mann Whitney U Testi (Erkek ve kızların gereksinmeyi karşılama yüzdelерinin karşılaştırılması)

\*\*Enerji, omega-3 ve omega-6 gereksinimleri Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi 14-18 yaş erkek ile 10-13 yaş ve 14-18 yaş kızlar için gereksinimlere göre değerlendirilmiştir.

\*\*\*Besin ögesi gereksinimleri DRI-2005 14-18 yaş erkek ile 9-13 yaş ve 14-18 yaş kızlar için gereksinimlere göre değerlendirilmiştir.

\*\*\*\*Yağ gereksinim yüzdesi için %30'a göre, doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ gereksinim yüzdesi için %10'a göre Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi önerileri baz alınarak hesap yapılmıştır.



**Tablo 4.7.** Bireylerin çalışma öncesi besin tüketimine göre toplam enerji ve makro besin öğeleri günlük alımı ve gereksinmeyi karşılama durumu (Devamı)

|                      | Erkek (n=7)            |               |                          | Kız (n=4)              |                              |                          | p*   |
|----------------------|------------------------|---------------|--------------------------|------------------------|------------------------------|--------------------------|------|
|                      | Günlük alım            | Gereksinme*** | Gereksinmeyi karşılama   | Günlük alım            | Gereksinme***                | Gereksinmeyi karşılama   |      |
|                      | Ortanca<br>(Alt-Üst)   |               | Ortanca (%)<br>(Alt-Üst) | Ortanca<br>(Alt-Üst)   |                              | Ortanca (%)<br>(Alt-Üst) |      |
| Omega-6 (g)**        | 12,7<br>(5,9-17,9)     | 16            | 79,2<br>(37,0-111,9)     | 11,8<br>(5,5-17,8)     | 10-13 yaş:10<br>14-18 yaş:11 | 113,9<br>(49,9-161,5)    | 0,45 |
| Kolesterol (mg/gün)  | 375,1<br>(206,8-493,6) | 300           | 125,0<br>(68,9-164,5)    | 240,9<br>(225,1-494,5) | 300                          | 80,3<br>(75,0-164,8)     | 0,85 |
| Diyet posası (g/gün) | 22,3<br>(15,1-28,8)    | 38            | 58,8<br>(39,6-75,8)      | 15,2<br>(11,1-26,0)    | 26                           | 58,5<br>(42,5-99,9)      | 0,85 |

\*Mann Whitney U Testi (Erkek ve kızların gereksinmeyi karşılama yüzdelerinin karşılaştırılması)

\*\*Enerji, omega-3 ve omega-6 gereksinimleri Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi 14-18 yaş erkek ile 10-13 yaş ve 14-18 yaş kızlar için gereksinimlere göre değerlendirilmiştir.

\*\*\*Besin öğesi gereksinimleri DRI-2005 14-18 yaş erkek ile 9-13 yaş ve 14-18 yaş kızlar için gereksinimlere göre değerlendirilmiştir.

\*\*\*\*Yağ gereksinim yüzdesi için %30'a göre, doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ gereksinim yüzdesi için %10'a göre Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi önerileri baz alınarak hesap yapılmıştır.

**Tablo 4.8.** Bireylerin çalışma öncesi besin tüketimine göre bazı mikro besin öğeleri günlük alımı ve gereksinmeyi karşılama durumu

| Mikro besin öğeleri               | Erkek (n=7)             |            |                          | Kız (n=4)                 |                                |                          | p*           |
|-----------------------------------|-------------------------|------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------|
|                                   | Günlük alım             | Gereksinme | Gereksinmeyi karşılama   | Günlük alım               | Gereksinme                     | Gereksinmeyi karşılama   |              |
|                                   | Ortanca<br>(Alt-Üst)    |            | Ortanca (%)<br>(Alt-Üst) | Ortanca<br>(Alt-Üst)      |                                | Ortanca (%)<br>(Alt-Üst) |              |
| A vitamini (µg/gün)               | 959,5<br>(597,8-1613,2) | 900        | 106,6<br>(66,4-179,2)    | 1359,3<br>(1068,3-1567,9) | 10-13 yaş:600<br>14-18 yaş:700 | 208,4<br>(152,6-228,1)   | <b>0,014</b> |
| D vitamini (µg/gün)               | 2,9<br>(2,1-8,8)        | 15         | 19,7<br>(14,3-58,5)      | 3,9<br>(3,3-4,6)          | 15                             | 25,8<br>(22,0-30,8)      | 0,705        |
| E vitamini (mg/gün)               | 12,9<br>(7,9-22,6)      | 15         | 80,8<br>(49,7-146,7)     | 11,9<br>(7,4-26,6)        | 10-13 yaş:11<br>14-18 yaş:15   | 88,6<br>(44,1-168,9)     | 0,989        |
| Tiamin (mg/gün)                   | 1,1<br>(0,8-1,3)        | 1,2        | 90,8<br>(66,7-108,3)     | 0,9<br>(0,6-1,1)          | 10-13 yaş:0,9<br>14-18 yaş:1,0 | 91,0<br>(64,0-122,2)     | 0,85         |
| Riboflavin (mg/gün)               | 1,9<br>(1,7-2,5)        | 1,3        | 149,2<br>(130,0-194,6)   | 1,6<br>(1,2-2,2)          | 10-13 yaş:0,9<br>14-18 yaş:1,0 | 161,5<br>(119,0-240,0)   | 0,45         |
| Niasin (mg/gün)                   | 15,2<br>(12,9-18,9)     | 16         | 94,8<br>(80,4-118,3)     | 10,5<br>(9,4-11,7)        | 10-13 yaş:12<br>14-18 yaş:14   | 78,1<br>(72,6-83,9)      | <b>0,014</b> |
| B <sub>6</sub> vitamini (mg/gün)  | 1,4<br>(1,2-1,9)        | 1,3        | 108,5<br>(93,1-148,5)    | 1,3<br>(1,0-1,4)          | 10-13 yaş:1<br>14-18 yaş:1,2   | 109,6<br>(83,3)          | 0,85         |
| B <sub>12</sub> vitamini (µg/gün) | 6,0<br>(5,7-8,8)        | 2,4        | 250,0<br>(235,8-365,8)   | 4,0<br>(2,7-5,9)          | 10-13 yaş:1,8<br>14,18 yaş:2,4 | 198,7<br>(113,7-246,7)   | 0,107        |
| Folik asit (µg/gün)               | 328,5<br>(221,3-409,9)  | 400        | 82,1<br>(55,3-102,5)     | 306,3<br>(253,5-370,9)    | 10-13 yaş:300<br>14-18 yaş:400 | 82,5<br>(63,4-107,9)     | 0,705        |

\*Mann Whitney U Testi (Erkek ve kızların gereksinmeyi karşılama yüzdelerinin karşılaştırılması)

\*\*Yemeklere eklenen tuz hesaba katılmamıştır.

**Tablo 4.8.** Bireylerin çalışma öncesi besin tüketimine göre bazı mikro besin öğeleri günlük alımı ve gereksinmeyi karşılama durumu  
(Devamı)

| Mikro besin öğeleri | Erkek (n=7)                         |            |  | Kız (n=4)                           |                                |  | p*           |
|---------------------|-------------------------------------|------------|--|-------------------------------------|--------------------------------|--|--------------|
|                     | Günlük alım<br>Ortanca<br>(Alt-Üst) | Gereksinme | Gereksinmeyi karşılama<br>Ortanca<br>(Alt-Üst) | Günlük alım<br>Ortanca<br>(Alt-Üst) | Gereksinme                     | Gereksinmeyi karşılama<br>Ortanca<br>(Alt-Üst) |              |
| C vitamini (mg/gün) | 117,0<br>(56,1-164,4)               | 75         | 156,0<br>(74,7-219,3)                          | 111,0<br>(60,7-132,4)               | 10-13 yaş:45<br>14-18 yaş:65   | 201,4<br>(93,4-205,8)                          | 0,705        |
| Sodyum (mg/gün)**   | 4162,3<br>(3603,0-6383,1)           | 1500       | 277,5<br>(240,2-425,5)                         | 3202,4<br>(2087,0-4494,1)           | 1500                           | 213,5<br>(139,1-299,6)                         | 0,089        |
| Kalsiyum (mg/gün)   | 1129,1<br>(982,1-1513,8)            | 1300       | 79,7<br>(36,7-104,7)                           | 894,9<br>(680,8-1141,5)             | 1300                           | 68,8<br>(52,4-87,8)                            | 0,257        |
| Magnezyum (mg/gün)  | 333,2<br>(270,1-410,2)              | 410        | 81,3<br>(65,9-100,0)                           | 267,2<br>(202,5-312,6)              | 10-13 yaş:240<br>14-18 yaş:360 | 76,5<br>(56,2-123,5)                           | 0,85         |
| Fosfor (mg/gün)     | 1543,2<br>(1252,3-1911,0)           | 1250       | 123,5<br>(100,2-152,9)                         | 1295,8<br>(918,8-1306,7)            | 1250                           | 103,7<br>(73,5-104,5)                          | <b>0,038</b> |
| Demir (mg/gün)      | 11,6<br>(8,8-13,2)                  | 11         | 105,6<br>(80,3-120,4)                          | 8,7<br>(7,9-11,0)                   | 10-13 yaş:8<br>14-18 yaş:15    | 66,7<br>(52,4-105,9)                           | 0,059        |
| Çinko (mg/gün)      | 12,4<br>(11,0-17,2)                 | 11         | 113,2<br>(100,0-156,7)                         | 8,8<br>(8,0-9,7)                    | 10-13 yaş:8<br>14-18 yaş:9     | 104,0<br>(89,3-107,5)                          | 0,089        |

\*Mann Whitney U Testi (Erkek ve kızların gereksinmeyi karşılama yüzdelerinin karşılaştırılması)

\*\*Yemeklere eklenen tuz hesaba katılmamıştır.

Bireylerin çalışma öncesi 3 günlük besin tüketim kayıtlarına göre hesaplanmış öğünlerin ve bir günün toplamının ortalama glisemik indeks ve glisemik yük değerleri Tablo 4.9’da verilmiştir. En yüksek glisemik indeksin kahvaltı öğününde, en düşük glisemik indeksin ara öğünlerde olduğu, kahvaltı ve akşam öğünlerinin glisemik indeksinin ara öğünlerin toplamının glisemik indeksinden daha fazla olduğu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Öğünlerin glisemik yüklerine bakıldığında ara öğünlerin toplamının glisemik yükünün ise diğer öğünlerden düşük olduğu saptanmıştır ( $p<0.001$ ).

Bireylerin çalışma öncesi besin tüketim durumları glisemik indeks sınıflamasına göre değerlendirilmiş olup bir günlük toplam glisemik indeksin yüksek olduğu ( $\geq 70$ ), öğünlere göre incelendiğinde ise kahvaltı, öğle ve akşam öğünlerinin glisemik indeksinin yüksek ( $\geq 70$ ), ara öğünlerin toplamının glisemik indeksinin orta (56-69) olduğu bulunmuştur. Öğünlerin glisemik yük değerleri incelendiğinde ise kahvaltı, öğle, akşam ve ara öğünler toplamının düşük-orta ( $\leq 120$ ) olduğu, bir günün toplam glisemik yükünün ise yüksek ( $>120$ ) olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Bireylerin çalışma öncesi besin tüketimine göre öğünlerin ve ortalama bir günün toplamının glisemik indeks ve glisemik yük değerleri (n=11)

|                 | <b>Toplam</b>    | <b>Kahvaltı</b>   | <b>Öğle</b>        | <b>Akşam</b>      | <b>Ara öğünler</b> |                  |
|-----------------|------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|------------------|
|                 | <b>Ortanca</b>   | <b>Ortanca</b>    | <b>Ortanca</b>     | <b>Ortanca</b>    | <b>Ortanca</b>     |                  |
|                 | <b>(Alt-Üst)</b> | <b>(Alt-Üst)</b>  | <b>(Alt-Üst)</b>   | <b>(Alt-Üst)</b>  | <b>(Alt-Üst)</b>   | <b>p*</b>        |
| <b>Glisemik</b> | 71,8             | 80,0 <sup>a</sup> | 70,2 <sup>ab</sup> | 72,6 <sup>a</sup> | 56,0 <sup>b</sup>  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>indeks</b>   | (55,0-86,4)      | (49,2-95,7)       | (47,7-92,9)        | (31,8-94,1)       | (38,0-97,0)        |                  |
| <b>Glisemik</b> | 167,4            | 43,7 <sup>a</sup> | 55,5 <sup>a</sup>  | 53,7 <sup>a</sup> | 10,9 <sup>b</sup>  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>yük</b>      | (75,5-295,6)     | (20,6-76,8)       | (14,7-110,9)       | (13,9-89,6)       | (0-61,6)           |                  |

\*Friedman testi (Sadece öğünler arasındaki fark değerlendirilmiştir.)

Aynı satırda üstte gösterilen farklı harfler değerler arasındaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.

Çalışmada yer alan bireylerin çalışma öncesi öğünlerinin ve bir günün toplamının glisemik indeks ve glisemik yük değerlerinin dağılımı Tablo 4.10’da incelenmiştir. Kahvaltı, öğle ve akşam öğünlerinin glisemik indekslerine bakıldığında 1 bireyin (%9,1) öğle, 1 bireyin (%9,1) de akşam düşük ( $\leq 55$ ) glisemik indeksli öğün tükettiği bulunmuştur. Ayrıca ara öğünlerin toplamının glisemik indeksine bakıldığında, 6 bireyin (%54,5) düşük glisemik indeksli ( $\leq 55$ ) ara öğün tüketiminin olduğu saptanmıştır. Bireylerin büyük çoğunluğunun kahvaltı (%81,8), öğle (%54,5)

ve akşam (%54,5) öğünlerinin glisemik indeksinin yüksek ( $\geq 70$ ) olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte bir günün toplam glisemik indeksinin de bireylerin çoğunluğunda (%63,6) yüksek olduğu görülmektedir. Diyetin glisemik yükü değerlendirildiğinde, bireylerin büyük çoğunluğunun (%81,8) diyetinin glisemik yükü yüksek bulunmuştur (Tablo 4.10). Kızlar ve erkekler arasında diyetin glisemik yükü açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ), bu veri tabloda gösterilmemiştir.

**Tablo 4.10.** Bireylerin çalışma öncesi besin tüketimlerine göre öğünlerin ve bir günün glisemik indeks ve glisemik yük değerlerinin dağılımı (%)

|                              | Toplam |      | Kahvaltı |      | Öğle |      | Akşam |      | Ara öğün |      |
|------------------------------|--------|------|----------|------|------|------|-------|------|----------|------|
|                              | n      | %    | n        | %    | n    | %    | n     | %    | n        | %    |
| <b>Glisemik indeks</b>       |        |      |          |      |      |      |       |      |          |      |
| Düşük ( $\leq 55$ )          | -      | -    | -        | -    | 1    | 9,1  | 1     | 9,1  | 6        | 54,5 |
| Orta (56-69)                 | 4      | 36,4 | 2        | 18,2 | 4    | 36,4 | 4     | 36,4 | 3        | 27,3 |
| Yüksek ( $\geq 70$ )         | 7      | 63,6 | 9        | 81,8 | 6    | 54,5 | 6     | 54,5 | 2        | 18,2 |
| <b>Diyetin glisemik yükü</b> |        |      |          |      |      |      |       |      |          |      |
| Düşük-orta ( $\leq 120$ )    | 2      | 18,2 | -        | -    | -    | -    | -     | -    | -        | -    |
| Yüksek ( $>120$ )            | 9      | 81,8 | -        | -    | -    | -    | -     | -    | -        | -    |

#### 4.4. Test Diyetlerinin ve Uygulanan İnsülin Rejimlerinin Kapiller Kanda ve İnterstisiyel Sıvıda Glukoz Ölçüm Yöntemleriyle Glisemik Yanıt Etkisi

Standart öğün ve test öğünlerinin 0, 60, 120, 180, 240, 300 ve 360. dakikalardaki kapiller kan glukoz değerleri Tablo 4.11’de verilmiştir. 0, 60, 120 ve 180. dakikalarda test öğünlerine göre katılımcıların kan glukoz düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

240, 300 ve 360. dakikalarda kandaki glukoz düzeyi test öğünleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermektedir ( $p<0,05$ ). 240. dakikada YYYYP test öğünündeki kan glukozu YYYYP-b öğününe göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,003$ ). 300 ve 360. dakikalarda YYYYP test öğünündeki kan glukoz değeri SÖ ve YYYYP-b öğününe göre anlamlı olarak yüksektir (sırasıyla  $p=0,002$  ve  $p<0,001$ ).

**Tablo 4.11.** Standart öğün ve test öğünleri ile uygulanan insülin rejimlerinin postprandiyal kapiller kan glukoz yanıtına etkileri

| Zaman<br>(dk) | Kan glukozu (mg/dL)            |                               |                                |                                | p*               |
|---------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------|
|               | SÖ<br>Ortanca<br>(Alt-Üst)     | YYYP<br>Ortanca<br>(Alt-Üst)  | YYYP-a<br>Ortanca<br>(Alt-Üst) | YYYP-b<br>Ortanca<br>(Alt-Üst) |                  |
| 0             | 155<br>(121-205)               | 157<br>(128-221)              | 178<br>(118-206)               | 164<br>(110-219)               | 0,863            |
| 60            | 259<br>(135-327)               | 247<br>(145-322)              | 222<br>(111-292)               | 208<br>(120-336)               | 0,167            |
| 120           | 227,0<br>(144-305)             | 226<br>(112-315)              | 201<br>(123-273)               | 189<br>(95-314)                | 0,252            |
| 180           | 163,0<br>(111-260)             | 203<br>(122-290)              | 189<br>(100-268)               | 161<br>(92-264)                | 0,210            |
| 240           | 116,0<br>(92-232)              | 188 <sup>a</sup><br>(115-283) | 179 <sup>a</sup><br>(101-257)  | 140 <sup>b</sup><br>(81-226)   | <b>0,003</b>     |
| 300           | 116,0 <sup>a</sup><br>(76-186) | 198 <sup>b</sup><br>(104-289) | 160 <sup>ab</sup><br>(98-243)  | 123 <sup>ac</sup><br>(74-212)  | <b>0,002</b>     |
| 360           | 83,0 <sup>a</sup><br>(71-173)  | 180 <sup>b</sup><br>(104-308) | 152 <sup>ab</sup><br>(103-219) | 118 <sup>ac</sup><br>(71-190)  | <b>&lt;0,001</b> |

\*Friedman testi

Aynı satırda üstte gösterilen farklı harfler değerler arasındaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir SÖ: Standart öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYP: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYP-a: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYP-b: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ-protein sayımına göre insülin dozu hesaplama)

Standart öğün ve test öğünlerinden sonra interstisyel sıvıdaki glukoz yanıtı Tablo 4.12’de verilmiştir. 0. ve 120. dakikalarda test öğünlerine göre bireylerin glukoz düzeylerinin birbirine benzer olduğu saptanmıştır.

60. dakikada standart öğündeki glukoz düzeyi YYYP-b öğününe göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,01). 180.dakikada ise YYYP öğünündeki glukoz düzeyinin YYYP-b öğününe göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. 240, 300

ve 360. dakikalarda YYYYP öğünündeki glukoz düzeyi SÖ ve YYYYP-b öğünlerine göre anlamlı olarak daha yüksek ve SÖ ile YYYYP-b öğünlerine ait glukoz değerleri birbirine benzer bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bununla birlikte 360. dakikada YYYYP-a öğününde ölçülen glukoz değeri YYYYP-b öğününe göre anlamlı olarak yüksektir ( $p=0,002$ ).

**Tablo 4.12.** Standart öğün ve test öğünleri ile uygulanan insülin rejimlerinin intertisiyel sıvıda postprandiyal glukoz yanıtına etkileri

| Zaman<br>(dk) | Glukoz değeri (mg/dL)        |                               |                               |                               | $p^*$            |
|---------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------|
|               | SÖ                           | YYYYP                         | YYYYP-a                       | YYYYP-b                       |                  |
|               | Ortanca<br>(Alt-Üst)         | Ortanca<br>(Alt-Üst)          | Ortanca<br>(Alt-Üst)          | Ortanca<br>(Alt-Üst)          |                  |
| 0             | 161<br>(105-224)             | 163<br>(109-225)              | 148<br>(114-220)              | 145<br>(96-232)               | 0,815            |
| 60            | 211 <sup>a</sup><br>(96-264) | 219<br>(135-297)              | 182<br>(118-265)              | 174 <sup>b</sup><br>(109-253) | <b>0,010</b>     |
| 120           | 203<br>(98-284)              | 214<br>(126-309)              | 158<br>(110-292)              | 155<br>(91-237)               | 0,071            |
| 180           | 157<br>(84-222)              | 206 <sup>a</sup><br>(116-275) | 139<br>(90-249)               | 125 <sup>b</sup><br>(83-226)  | <b>0,010</b>     |
| 240           | 123 <sup>a</sup><br>(83-179) | 171 <sup>b</sup><br>(95-254)  | 140<br>(75-211)               | 111 <sup>a</sup><br>(70-191)  | <b>&lt;0,001</b> |
| 300           | 90 <sup>a</sup><br>(72-162)  | 192 <sup>b</sup><br>(84-245)  | 126<br>(69-191)               | 89 <sup>a</sup><br>(74-181)   | <b>&lt;0,001</b> |
| 360           | 80 <sup>ac</sup><br>(70-164) | 175 <sup>b</sup><br>(72-248)  | 130 <sup>ab</sup><br>(72-179) | 81 <sup>c</sup><br>(68-158)   | <b>0,002</b>     |

\*Friedman testi

Aynı satırda üstte gösterilen farklı harfler değerler arasındaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.

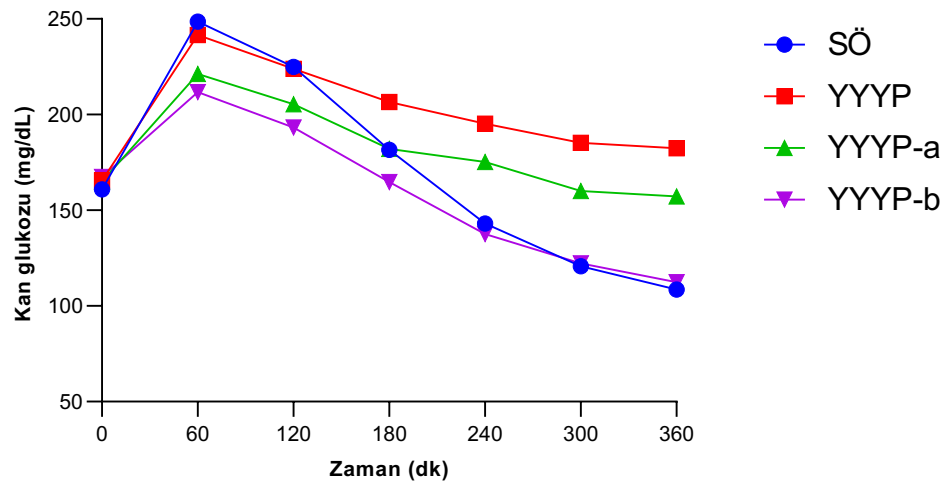
SÖ: Standart öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYYP: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYYP-a: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYYP-b: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ-protein sayımına göre insülin dozu hesaplama)

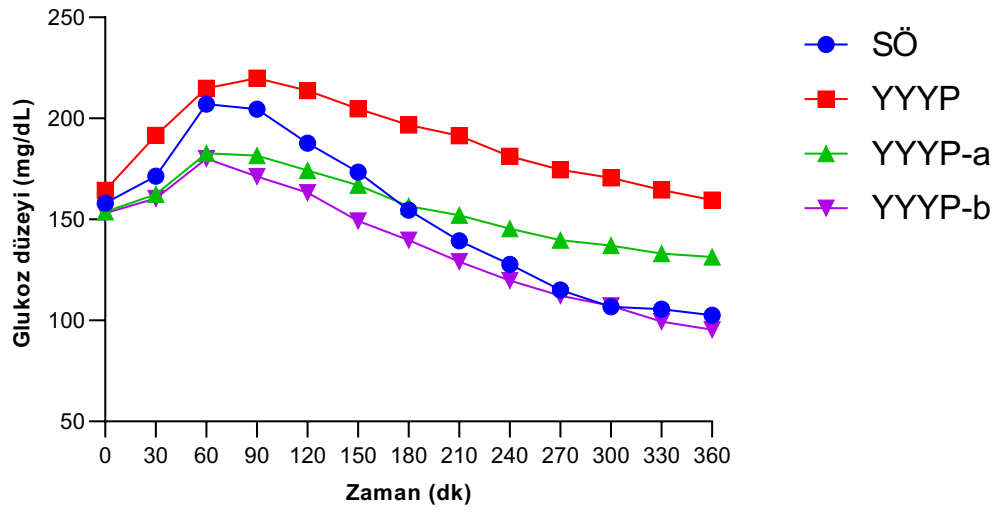
Şekil 4.1’de standart öğün ve test öğünleri sonrası bireylerin postprandiyal kapiller kan glukoz eğrisi yer almaktadır. En yüksek kan glukoz değerinin tüm öğünlerde 60. dk olduğu görüldüğü ve bu değer en yüksek SÖ’de, en düşük ise YYYYP-b öğününde olduğu saptanmıştır. SÖ ve YYYYP-b öğünlerine ait kan glukoz eğrisinin ise özellikle 240. dakikadan sonra benzer olduğu görülmektedir. Öğünden sonraki 360. dakikada SÖ ve YYYYP-b öğünlerine ait kan glukoz yanıtı YYYYP öğününe göre daha düşük seyretmektedir.



**Şekil 4.1.** Standart öğün ve test öğünleri sonrası bireylerin kapiller kan glukoz eğrisi.

Standart öğün ve test öğünleri sonrası bireylerin interstisyel sıvıdaki postprandiyal glukoz eğrisi Şekil 4.2’de verilmektedir. SÖ, YYYYP-a ve YYYYP-b öğünlerinde en yüksek değere 60. dakikada, YYYYP öğününde ise 90. dakikada ulaşıldığı gözlenmektedir. YYYYP öğününde 60., 90., ve 120. dakikalar arasında glukoz düzeyi istatistiksel açıdan farklılık göstermemekle birlikte ( $p>0,05$ ), bu dakikalar arasında en yüksek düzeyde seyretmektedir.





**Şekil 4.2.** Standart öğün ve test öğünleri sonrası bireylerin interstisyel sıvıdaki glukoz eğrisi.

Standart öğün ve test öğünleri için 0, 120, 240 ve 360. dakikalarda kapiller kan glukoz değerleri ile postprandiyal glisemik yanıtla göre dağılımı Tablo 4.13'te verilmiştir. Standart öğün ve YYYP öğün öncesinde bireylerin %63,6'sının kan glukoz değerleri 131-180 mg/dL iken, 120. dakikada bireylerin %72,7'sinin kan glukozu >180 mg/dL'ye yükselmiştir. 240. dakikada YYYP öğününden sonra bireylerin %63,6'sının, SÖ ve YYYP-b öğünlerinden sonra %18,2'sinin kan glukozu >180 mg/dL üzerinde bulunmuştur. Öğünden sonraki 360. dakikada ise YYYP öğünü sonrası %45,4'ünün, YYYP-b öğünü sonrası %9,1'inin kan glukoz değeri >180 mg/dL üzerinde iken SÖ sonrası hiçbir bireyin kan glukozu bu değere ulaşmamıştır.

**Tablo 4.13.** Bireylerin standart öğün ve test öğünleri için kapiller başlangıç kan glukoz değerleri ile postprandiyal glukoz yanıtlarına göre dağılımı (%)

| Kan glukozu*<br>(mg/dL) | SÖ      |   | YYYP |   | YYYP-a |   | YYYP-b |   |      |
|-------------------------|---------|---|------|---|--------|---|--------|---|------|
|                         | n       | % | n    | % | n      | % | n      | % |      |
| 0. dk                   | 70-130  | 1 | 9,1  | 1 | 9,1    | 3 | 27,3   | 1 | 9,1  |
|                         | 131-180 | 7 | 63,6 | 7 | 63,6   | 3 | 27,3   | 6 | 54,5 |
|                         | >180    | 3 | 27,3 | 3 | 27,3   | 5 | 45,4   | 4 | 36,4 |
| 120. dk                 | 70-130  | - | -    | 1 | 9,1    | 1 | 9,1    | 1 | 9,1  |
|                         | 131-180 | 3 | 27,3 | 2 | 18,2   | 3 | 27,3   | 4 | 36,4 |
|                         | >180    | 8 | 72,7 | 8 | 72,7   | 7 | 63,6   | 6 | 54,5 |
| 240. dk                 | 70-130  | 6 | 54,5 | 1 | 9,1    | 2 | 18,2   | 5 | 45,4 |
|                         | 131-180 | 3 | 27,3 | 3 | 27,3   | 4 | 36,4   | 4 | 36,4 |
|                         | >180    | 2 | 18,2 | 7 | 63,6   | 5 | 45,4   | 2 | 18,2 |
| 360.dk                  | 70-130  | 7 | 63,6 | 4 | 36,4   | 3 | 27,2   | 8 | 72,7 |
|                         | 131-180 | 4 | 36,4 | 2 | 18,2   | 4 | 36,4   | 2 | 18,2 |
|                         | >180    | - | -    | 5 | 45,4   | 4 | 36,4   | 1 | 9,1  |

\*Kan glukoz değerlerinin sınıflandırılmasında ISPAD 2018 glisemik kontrol hedefleri baz alınmıştır. (70-130 mg/dL: Normal, 131-180 mg/dL:Yüksek, >180 mg/dL: Çok yüksek)

SÖ: Standart öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYP: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYP-a: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYP-b: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ-protein sayımına göre insülin dozu hesaplama)

Standart öğün ve test öğünleri için bireylerin interstisyel sıvıdaki başlangıç glukoz değerleri ile postprandiyal glukoz yanıtlarına göre dağılımı Tablo 4.14'te verilmiştir. YYYP öğünü öncesinde %63,6'sının, SÖ, YYYP-a ve YYYP-b test öğünleri öncesinde ise bireylerin %45,4'ünün glukoz değerleri 131-180 mg/dL arasındadır. 120. dakikada YYYP öğünü alan bireylerin %72,7'sinin, SÖ alan bireylerin %54,5'inin glukoz düzeyi >180 mg/dL'ye yükselmiştir. 240. dakikada SÖ alanların hiçbirinin ölçülen glukoz değeri >180 mg/dL değilken, YYYP öğün alanların %45,4'ünün, YYYP-b öğünü alanların %18,2'sinin ölçülen glukoz değerleri >180 mg/dL bulunmuştur. 360. dakikada ise YYYP-b alanların %81,8'inin, SÖ alanların %72,7'sinin, YYYP-a öğün alanların %54,5'inin ve YYYP öğün alanların %45,5'inin glukoz değerleri normal aralıkta (70-130 mg/dL) bulunmuştur.

**Tablo 4.14.** Bireylerin standart öğün ve test öğünleri için interstisyel sıvıdaki başlangıç glukoz değerleri ile postprandiyal glukoz yanıtına göre dağılımı (%)

| Glukoz değeri*<br>(mg/dL) | SÖ      |   | YYYP |   | YYYP-a |   | YYYP-b |   |      |
|---------------------------|---------|---|------|---|--------|---|--------|---|------|
|                           | n       | % | n    | % | n      | % | n      | % |      |
| 0. dk                     | 70-130  | 2 | 18,2 | 1 | 9,1    | 4 | 36,4   | 3 | 27,3 |
|                           | 131-180 | 5 | 45,4 | 7 | 63,6   | 5 | 45,4   | 5 | 45,4 |
|                           | >180    | 4 | 36,4 | 3 | 27,3   | 2 | 18,2   | 3 | 27,3 |
| 120. dk                   | 70-130  | 2 | 18,2 | 1 | 9,1    | 2 | 18,2   | 3 | 27,2 |
|                           | 131-180 | 3 | 27,3 | 2 | 18,2   | 5 | 45,4   | 4 | 36,4 |
|                           | >180    | 6 | 54,5 | 8 | 72,7   | 4 | 36,4   | 4 | 36,4 |
| 240. dk                   | 70-130  | 6 | 54,5 | 1 | 9,1    | 5 | 45,4   | 8 | 72,7 |
|                           | 131-180 | 5 | 45,5 | 5 | 45,5   | 2 | 18,2   | 1 | 9,1  |
|                           | >180    | - | -    | 5 | 45,4   | 4 | 36,4   | 2 | 18,2 |
| 360. dk                   | 70-130  | 8 | 72,7 | 5 | 45,5   | 6 | 54,5   | 9 | 81,8 |
|                           | 131-180 | 3 | 27,3 | 1 | 9,1    | 5 | 45,5   | 2 | 18,2 |
|                           | >180    | - | -    | 5 | 45,4   | - | -      | - | -    |

\*Kan glukoz değerlerinin sınıflandırılmasında ISPAD glisemik kontrol hedefleri baz alınmıştır. (70-130 mg/dL: Normal, 131-180 mg/dL: Yüksek, >180 mg/dL: Çok yüksek)

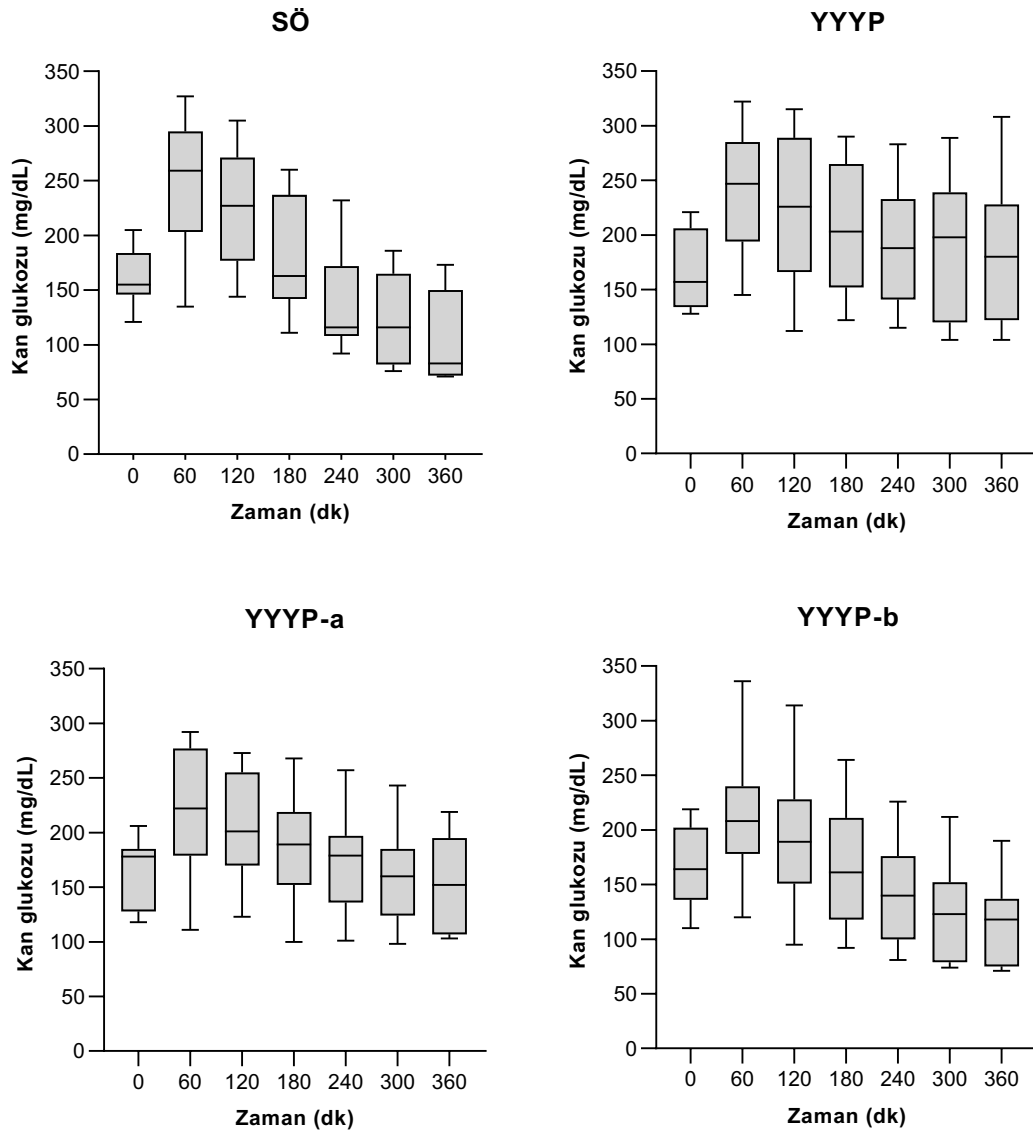
SÖ: Standart öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYP: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYP-a: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ sayımına göre insülin dozu hesaplama)

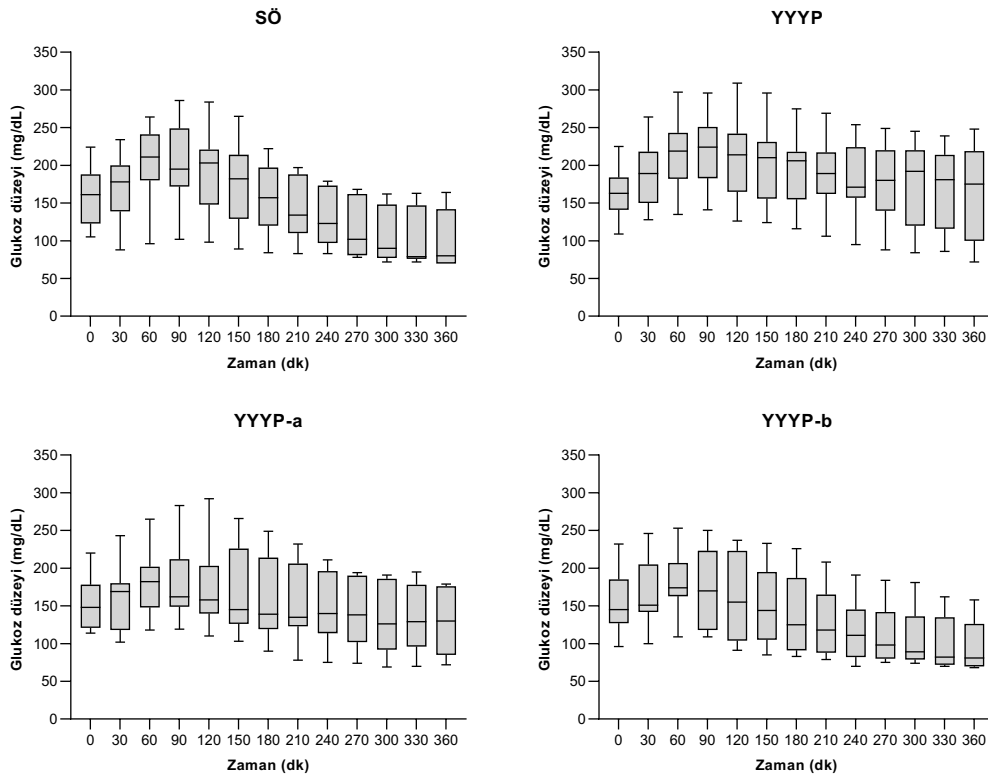
YYYP-b: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ-protein sayımına göre insülin dozu hesaplama)

Şekil 4.3’de standart öğün ve test öğünlerinden sonra bireylerin kapiller kan glukoz profili yer almaktadır. YYYP-b öğününden sonra bireylerin %81,82’sinin, standart öğünden ve YYYP öğününden sonra bireylerin %72,72’sinin, YYYP-a öğününden sonra ise %54,54’ünün kan glukozu 60. dakikada en yüksek değere ulaşmıştır.



**Şekil 4.3.** Standart öğün ve test öğünleri sonrası bireylerin kapiller kan glukoz profili.

Şekil 4.4’de standart öğün ve test öğünlerinden sonra bireylerin interstisyel sıvıdaki glukoz profili yer almaktadır. YYYP-b öğününden sonra bireylerin %72,7’sinin, standart öğünden sonra %63,6’sının, YYYP öğününden sonra %45,4’ünün, YYYP-a öğününden sonra ise %36,4’ünün kan glukozu 60. dakikada en yüksek değere ulaşmıştır. YYYP öğününden sonra bireylerin %45,4’ünün glukoz değerlerinin 90-180. dakikalar arasında en yüksek değere ulaştığı bulunmuştur.



**Şekil 4.4.** Standart öğün ve test öğünleri sonrası bireylerin interstisyel sıvıdaki glukoz profili.

Standart öğün ve test öğünlerinin 0-120, 120-360. ve 0-360. dakikalar arasında da kapiller kan glukoz düzeyi artışı Tablo 4.15'te gösterilmiştir. Standart öğün ve test öğünlerindeki kapiller kan glukoz artışı 120. dakikada benzerlik göstermektedir. 120-360. dakika arasında kan glukoz düzeyi artışının standart öğünde (-134 mg/dL) YYYP öğününe (-42 mg/dL) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir ( $p=0,005$ ). Öğünden sonraki 360. dakikadaki artışa bakıldığında SÖ'deki artış (-41 mg/dL) YYYP (-3 mg/dL) ve YYYP-a (-12 mg/dL) öğünlerine kıyasla anlamlı olarak daha düşüktür. YYYP-a öğünündeki kan glukoz düzeyi artışı ise (-12 mg/dL) YYYP öğününe (-3 mg/dL) göre anlamlı olarak daha düşük iken SÖ (-41 mg/dL) ve YYYP-b (-64 mg/dL) öğününe göre daha fazla bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

**Tablo 4.15.** Standart öğün ve test öğünlerinin kapiller postprandiyal 0-120 dk, 120-360 dk ve 0-360. dk kan glukoz düzeyi farkları

| Öğün   | Kan glukoz düzeyi farkı (mg/dL) |                                   |                                |
|--------|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
|        | 0-120 dk                        | 120-360 dk                        | 0-360 dk                       |
|        | Ortanca<br>(Alt-Üst)            | Ortanca<br>(Alt-Üst)              | Ortanca<br>(Alt-Üst)           |
| SÖ     | 48<br>(2-140)                   | -134 <sup>a</sup><br>(-188 - -27) | -41 <sup>a</sup><br>(-112-4)   |
| YYYP   | 68<br>(-45-110)                 | -42 <sup>b</sup><br>(-135-62)     | -3 <sup>b</sup><br>(-65-102)   |
| YYYP-a | 52<br>(-46-88)                  | -57<br>(-121-52)                  | -12 <sup>c</sup><br>(-33-21)   |
| YYYP-b | 24<br>(-41-95)                  | -70<br>(-177 - -23)               | -64 <sup>bc</sup><br>(-109-26) |
| p*     | 0,315                           | <b>0,005</b>                      | <b>&lt;0,001</b>               |

\*Friedman testi

Aynı sütunda üstte gösterilen farklı harfler değerler arasındaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir

SÖ: Standart öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYP: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYP-a: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYP-b: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ-protein sayımına göre insülin dozu hesaplama)

Standart öğün ve test öğünlerinin 120. dakikada, 120-360 dakika arasında ve 360. dakikalarda interstisyel sıvıdaki glukoz düzeyi artışının ortanca ve alt-üst değerleri Tablo 4.16'da gösterilmektedir. Öğünden sonraki 120. dakikada YYYP öğünündeki glukoz artışının (49 mg/dL), YYYP-a (19 mg/dL) ve YYYP-b (8 mg/dL) öğünlerine göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur (p=0,039). 120-360. dakikalar arasındaki artış açısından öğünler arasında fark bulunmazken öğün sonrası 360. dakikada öğün başlangıcına göre glukoz düzeyindeki farkın YYYP öğününe (-6 mg/dL) göre, SÖ'de (-40 mg/dL) ve YYYP-b öğününde (-60 mg/dL) daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0,003).

**Tablo 4.16.** Standart öğün ve test öğünlerinin interstisyel sıvıda postprandiyal 0-120 dk, 120-360 dk ve 0-360. dk glukoz düzeyi farkları

| Öğün      | Glukoz düzeyi farkı (mg/dL)     |                      |                                 |
|-----------|---------------------------------|----------------------|---------------------------------|
|           | 0-120 dk                        | 120-360 dk           | 0-360 dk                        |
|           | Ortanca<br>(Alt-Üst)            | Ortanca<br>(Alt-Üst) | Ortanca<br>(Alt-Üst)            |
| SÖ        | 25,0<br>(-16-123)               | -79,0<br>(-165 - -8) | -40,0 <sup>ac</sup><br>(-118-3) |
| YYYP      | 49,0 <sup>a</sup><br>(-32-101)  | -64,0<br>(-170-62)   | -6,0 <sup>b</sup><br>(-69-64)   |
| YYYP-a    | 19,0 <sup>bc</sup><br>(-36-144) | -47,0<br>(-115-33)   | -22,0<br>(-78-29)               |
| YYYP-b    | 8,0 <sup>c</sup><br>(-54-64)    | -68,0<br>(-146 - -5) | -60,0 <sup>c</sup><br>(-117-6)  |
| <i>P*</i> | <b>0,039</b>                    | 0,081                | <b>0,003</b>                    |

\*Friedman Testi

Aynı sütunda üstte gösterilen farklı harfler değerler arasındaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.

SÖ: Standart öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYP: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYP-a: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYP-b: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ-protein sayımına göre insülin dozu hesaplama)

Standart öğün ve test öğünlerinin kapiller en düşük ve en yüksek postprandiyal kan glukoz yanıtına etkileri Tablo 4.17’de gösterilmiştir. Öğünlerden sonra izlemde en yüksek kan glukoz düzeyi ve en yüksek-öğün öncesi fark açısından test öğünleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. En düşük kan glukoz düzeyine göre öğünler arasında anlamlı fark bulunmaktadır. Standart öğündeki en düşük kan glukoz düzeyi (83 mg/dL) YYYP öğününe (143 mg/dL) kıyasla anlamlı olarak düşük iken, YYYP-b öğünündeki en düşük kan glukoz düzeyinin (118 mg/dL) ise YYYP-a öğününe (148 mg/dL) kıyasla istatistiki açıdan önemli ölçüde düşük olduğu saptanmıştır (p=0,003).

**Tablo 4.17.** Standart öğün ve test öğünleri sonrası kapiller en düşük ve en yüksek kan glukoz değerlerinin incelenmesi

| Öğün   | Kan glukoz düzeyi (mg/dL)      |                      |                              |
|--------|--------------------------------|----------------------|------------------------------|
|        | En düşük                       | En yüksek            | En yüksek - öğün öncesi fark |
|        | Ortanca<br>(Alt-Üst)           | Ortanca<br>(Alt-Üst) | Ortanca<br>(Alt-Üst)         |
| SÖ     | 83 <sup>ad</sup><br>(71-173)   | 259<br>(144-327)     | 63<br>(2-206)                |
| YYYP   | 143 <sup>bc</sup><br>(104-257) | 249<br>(162-322)     | 69<br>(10-109)               |
| YYYP-a | 148 <sup>bd</sup><br>(98-219)  | 246<br>(123-292)     | 47<br>(2-104)                |
| YYYP-b | 118 <sup>ac</sup><br>(71-190)  | 237<br>(139-336)     | 42<br>(4-117)                |
| p*     | <b>0,003</b>                   | 0,114                | 0,138                        |

\*Friedman testi

Aynı sütunda üstte gösterilen farklı harfler değerler arasındaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.

SÖ: Standart öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYP: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYP-a: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYP-b: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ-protein sayımına göre insülin dozu hesaplama)

Standart öğün ve test öğünlerinin interstisyel sıvıda postprandiyal en düşük ve en yüksek glukoz yanıtına etkileri Tablo 4.18'de gösterilmiştir. Öğünden sonra en düşük glukoz düzeyi, en yüksek glukoz düzeyi ve en yüksek-öğün öncesi fark açısından test öğünleri arasında anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. YYYP öğünündeki en düşük kan glukoz düzeyi (133 mg/dL) standart öğündeki en düşük glukoz düzeyine (77 mg/dL) kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,007). YYYP test öğünündeki en yüksek glukoz düzeyi de (241 mg/dL) YYYP-b öğününe (174 mg/dL) kıyasla anlamlı olarak yüksektir (p=0,002). Öğünden sonraki en yüksek glukoz ve öğün öncesi glukoz farkına bakıldığında, YYYP öğününde bu fark (71 mg/dL) YYYP-a (33 mg/dL) ve YYYP-b öğünlerine (32 mg/dL) göre anlamlı olarak



yüksek bulunmuştur. Standart öğündeki farkın (56 mg/dL) ise YYYYP-b öğününe (32 mg/dL) göre anlamlı olarak yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (<0,001).

**Tablo 4.18.** Standart öğün ve test öğünleri sonrası interstisyel sıvıda en düşük ve en yüksek glukoz değerlerinin incelenmesi

| Öğün      | Glukoz düzeyi (mg/dL)        |                               |                              |
|-----------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
|           | En düşük                     | En yüksek                     | En yüksek - öğün öncesi fark |
|           | Ortanca<br>(Alt-Üst)         | Ortanca<br>(Alt-Üst)          | Ortanca<br>(Alt-Üst)         |
| SÖ        | 77 <sup>a</sup><br>(70-162)  | 211<br>(116-286)              | 56 <sup>ac</sup><br>(11-125) |
| YYYYP     | 133 <sup>b</sup><br>(72-219) | 241 <sup>a</sup><br>(141-309) | 71 <sup>c</sup><br>(32-110)  |
| YYYYP-a   | 112<br>(69-179)              | 182<br>(119-292)              | 33 <sup>ab</sup><br>(4-135)  |
| YYYYP-b   | 80<br>(68-158)               | 174 <sup>b</sup><br>(111-253) | 32 <sup>b</sup><br>(2-66)    |
| <i>P*</i> | <b>0,007</b>                 | <b>0,002</b>                  | <b>&lt;0,001</b>             |

\* *Friedman Testi*

*Aynı sütunda üstte gösterilen farklı harfler değerler arasındaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.*

*SÖ: Standart öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)*

*YYYYP: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)*

*YYYYP-a: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ sayımına göre insülin dozu hesaplama)*

*YYYYP-b: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ-protein sayımına göre insülin dozu hesaplama)*

Standart öğün ve test öğünlerinin erken ve geç postprandiyal kapiller glisemik yanıtı etkileri Tablo 4.19’da gösterilmektedir. Test öğünlerinde erken (0-120 dk iAUC), geç (120-360 dk iAUC) ve toplam (0-360 dk iAUC) kan glukoz artış alanları arasında anlamlı fark bulunmaktadır. Standart öğündeki erken glukoz artış alanı (0-120 dk iAUC) YYYYP-b öğününe göre anlamlı olarak yüksektir (p=0,032). YYYYP öğünündeki geç glukoz artışı alanı da (120-360 dk iAUC) standart öğününe göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,007). YYYYP öğünündeki toplam glukoz artış alanının ise (0-360 dk iAUC) SÖ, YYYYP-a ve YYYYP-b test öğünlerine göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,008).

Standart öğün ve test öğünlerinin rölatif glisemik indekslerine bakıldığında, 0-120. dakikalar arasında öğünler arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, 120-360 dk ve 0-360 dakikalar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır (sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p=0,02$ ). 120-360 dakikalar arasında YYYYP test öğünündeki rölatif glisemik indeks, SÖ ve YYYYP-b öğününe göre ve YYYYP-a test öğünündeki rölatif glisemik indeks, SÖ ve YYYYP-b öğününe göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ). 0-360 dakikalar arasında ise YYYYP test öğünündeki rölatif glisemik indeks SÖ ve YYYYP-b öğününe göre anlamlı olarak yüksektir ( $p=0,02$ ).

**Tablo 4.19.** Standart öğün ve test öğünlerinin erken ve geç postprandiyal kapiller glisemik yanıtta etkileri

| Değişkenler                            | SÖ                                  | YYYYP                                | YYYYP-a                               | YYYYP-b                           | $p^*$        |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------|
|  | Ortanca<br>(Alt-Üst)                | Ortanca<br>(Alt-Üst)                 | Ortanca<br>(Alt-Üst)                  | Ortanca<br>(Alt-Üst)              |              |
| Erken iAUC (0-120 dk)                  | 3364,2 <sup>a</sup><br>(8,5-6758,4) | 3465,0<br>(805,4-6037,5)             | 3112,5<br>(0-4207,5)                  | 1055,9 <sup>b</sup><br>(0-4901,2) | <b>0,032</b> |
| Geç iAUC (120-360 dk)                  | 0 <sup>a</sup><br>(0-1680,0)        | 1703,3 <sup>b</sup><br>(0-11160)     | 313,5<br>(0-5100,0)                   | 0<br>(0-5520,0)                   | <b>0,007</b> |
| Toplam iAUC (0-360 dk)                 | 4110,0 <sup>a</sup><br>(8,5-6758,4) | 5964,3 <sup>b</sup><br>(805,4-14625) | 3930,0 <sup>a</sup><br>(0-9097,5)     | 1055,9 <sup>a</sup><br>(0-9457,5) | <b>0,008</b> |
| Rölatif glisemik indeks % (0-120.dk)   | 100<br>(100-100)                    | 105,9<br>(62,5-151,5)                | 92,3<br>(71,5-111,3)                  | 95,7<br>(59,3-117,6)              | 0,183        |
| Rölatif glisemik indeks % (120-360.dk) | 100 <sup>a</sup><br>(100-100)       | 126,8 <sup>b</sup><br>(69,4-230,1)   | 126,0 <sup>bc</sup><br>(87,76-221,94) | 93,4 <sup>a</sup><br>(68,0-123,6) | <b>0,001</b> |
| Rölatif glisemik indeks % (0-360.dk)   | 100 <sup>a</sup><br>(100-100)       | 118,9 <sup>b</sup><br>(69,3-195,7)   | 103,6<br>(85,6-123,3)                 | 96,3 <sup>a</sup><br>(63,7-119,9) | <b>0,02</b>  |

\*Friedman testi

Aynı satırda üstte gösterilen farklı harfler değerler arasındaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.

SÖ: Standart öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYYP: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYYP-a: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYYP-b: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ-protein sayımına göre insülin dozu hesaplama)

IAUC: Artımsal eğri altında kalan alan

Standart öğün ve test öğünlerinin interstisyel sıvıda erken ve geç postprandiyal glisemik yanıtta etkileri Tablo 4.20'de yer almaktadır. Test öğünlerinde erken (0-120 dk iAUC), geç (120-360 dk iAUC) ve toplam (0-360 dk iAUC) glukoz artış alanları arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. YYYYP-b öğünündeki erken glukoz artış

alanı (0-120 dk iAUC), SÖ ve YYYP öğününe göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p=0,001$ ). YYYP öğündeki geç glukoz artış alanı (120-360 dk iAUC) ise SÖ ve YYYP-b öğününe göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Ayrıca YYYP öğündeki toplam glukoz artış alanının YYYP-b öğününe göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,005$ ).

Standart öğün ve test öğünlerinin rölatif glisemik indekslerine bakıldığında 0-120. dakikalar arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken, 120-360 dk ve 0-360 dakikalar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır. 120-360. dakikalar arasında YYYP test öğününün glisemik yanıtı, SÖ ve YYYP-b öğününe göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). 0-360 dakikalar arasında ise YYYP test öğünün glisemik yanıtı diğer üç öğüne göre anlamlı olarak yüksektir ( $p<0,001$ ). Hem 120-360. hem de 0-360 dakikalar arasında SÖ ile YYYP-b öğünlerinin rölatif glisemik indeksi benzer bulunmuştur.

**Tablo 4.20.** Standart öğün ve test öğünlerinin interstisyel sıvıda erken ve geç postprandiyal glisemik yanıtta etkileri

| Değişkenler                                | SÖ                                  | YYYP                                    | YYYP-a                             | YYYP-b                               | $p^*$            |
|--|-------------------------------------|---|------------------------------------|--------------------------------------|------------------|
|  | Ortanca<br>(Alt-Üst)                | Ortanca<br>(Alt-Üst)                    | Ortanca<br>(Alt-Üst)               | Ortanca<br>(Alt-Üst)                 |                  |
| Erken iAUC (0-120 dk)                      | 2002,5 <sup>a</sup><br>(129,6-4725) | 2812,5 <sup>a</sup><br>(1181,5-4470)    | 1173,7<br>(87-5280)                | 975 <sup>b</sup><br>(30,1-2482,5)    | <b>0,001</b>     |
| Geç iAUC (120-360 dk)                      | 292,5 <sup>a</sup><br>(0-4125,7)    | 2575 <sup>b</sup><br>(440,2-8340)       | 581,5<br>(0-8347,5)                | 378,9 <sup>a</sup><br>(0-5340)       | <b>&lt;0,001</b> |
| Toplam iAUC (0-360 dk)                     | 2468,5<br>(216,1-8850,7)            | 6008,3 <sup>a</sup><br>(1753,6-11152,5) | 2389<br>(87,6-13627,5)             | 1867,5 <sup>b</sup><br>(30,1-7822,5) | <b>0,005</b>     |
| Rölatif glisemik indeks %<br>(0-120. dk)   | 100<br>(100-100)                    | 107,6<br>(67,8-151,9)                   | 98,6<br>(69,0-119,7)               | 84,9<br>(66,6-128,9)                 | 0,094            |
| Rölatif glisemik indeks %<br>(120-360. dk) | 100 <sup>a</sup><br>(100-100)       | 128,1 <sup>b</sup><br>(112,8-233,8)     | 107,9<br>(66,6-163,5)              | 96,0 <sup>a</sup><br>(62,2-139,6)    | <b>&lt;0,001</b> |
| Rölatif glisemik indeks %<br>(0-360. dk)   | 100 <sup>a</sup><br>(100-100)       | 120,1 <sup>b</sup><br>(96,5-187,4)      | 105,5 <sup>a</sup><br>(67,5-135,9) | 93,6 <sup>a</sup><br>(64,1-135,5)    | <b>&lt;0,001</b> |

\* *Friedman Testi*

*Aynı satırda üstte gösterilen farklı harfler değerler arasındaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.*

*SÖ: Standart öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)*

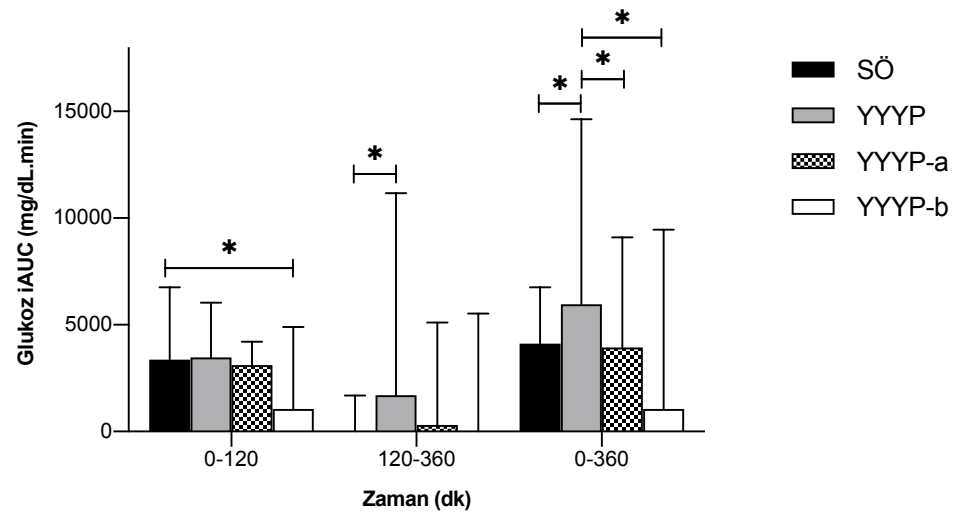
*YYYP: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)*

*YYYP-a: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ sayımına göre insülin dozu hesaplama)*

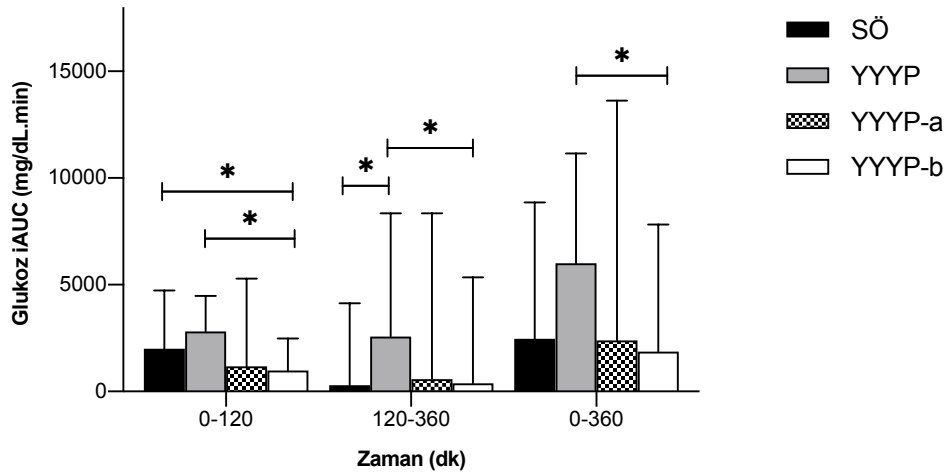
*YYYP-b: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ-protein sayımına göre insülin dozu hesaplama)*

*İAUC: Artımsal eğri altında kalan alan*

Bireylerin standart öğün ve test öğünlerindeki kapiller kan glukoz yanıtına ait artımsal eğri altında kalan alan (iAUC) grafiği Şekil 4.5'te, interstisyel glukoz yanıtına ait artımsal eğri altında kalan alan (iAUC) grafiği Şekil 4.6'da gösterilmektedir. 120-360 dakikalar arası glisemik yanıtın SÖ ve YYYP-b öğünlerinde benzer olduğu saptanmıştır. 0-120. dakikalar arasında ise kan glukoz artış alanı açısından SÖ ve YYYP-b öğünü arasında anlamlı fark olduğu gösterilmektedir.



**Şekil 4.5.** Bireylerin standart öğün ve test öğünlerindeki kapiller kan glukoz yanıtına ait artımsal eğri altında kalan alan (iAUC) (n=11). Grafiklerde ortanca değerleri kullanılmıştır. SÖ: Standart öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama) YYYP: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama) YYYP-a: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ sayımına göre insülin dozu hesaplama) YYYP-b: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ-protein sayımına göre insülin dozu hesaplama) \*p<0.05.



**Şekil 4.6.** Bireylerin standart öğün ve test öğünlerindeki interstisyel sıvıdaki glukoz yanıtına ait artımsal eğri altında kalan alan (iAUC) (n=11). Grafiklerde ortanca değerleri kullanılmıştır. SÖ: Standart öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama) YYYP: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama) YYYP-a: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ sayımına göre insülin dozu hesaplama) YYYP-b: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ-protein sayımına göre insülin dozu hesaplama) \*p<0.05.

#### 4.5. Standart ve Yüksek Yağ Yüksek Proteinli Öğün Sonrası Plazma Glukagon, GLP-1 ve Serbest Yağ Asidi Düzeylerine İlişkin Bulgular

SÖ ve YYYP öğünlerinin başlangıç (0.) ve öğün sonrası 30., 60., 90., 120., 240. ve 360. dakikalarda plazma glukagon, GLP-1 ve serbest yağ asidi düzeylerine etkisi Tablo 4.21’de verilmiştir. 30. dakikadan sonra plazma glukagon düzeyleri YYYP öğünde standart öğüne göre daha yüksek gözlenirse de, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). YYYP öğünde standart öğüne göre 120. dakika dışında diğer ölçüm zamanlarında daha yüksek serbest yağ asidi düzeyi saptanmıştır ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Standart öğün ve YYYP öğün arasında herhangi bir test süresinde plazma glukagon, GLP-1 ve serbest yağ asidi düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.21.** Standart ve yüksek yağ yüksek proteinli öğünün postprandiyal plazma glukagon, GLP-1 ve serbest yağ asidi düzeylerine etkisi

| Zaman<br>(dk) | Glukagon (ng/L)*           |                              | GLP-1 (pmol/L)**           |                              | SYA (nmol/ml)***           |                              | p*    | p**   | p***  |
|---------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|-------|-------|-------|
|               | SÖ<br>Ortanca<br>(Alt-Üst) | YYYP<br>Ortanca<br>(Alt-Üst) | SÖ<br>Ortanca<br>(Alt-Üst) | YYYP<br>Ortanca<br>(Alt-Üst) | SÖ<br>Ortanca<br>(Alt-Üst) | YYYP<br>Ortanca<br>(Alt-Üst) |       |       |       |
| 0             | 23,0<br>(9,7-42,9)         | 21,7<br>(10,6-31,8)          | 4,8<br>(2,5-13,6)          | 4,8<br>(2,5-10,6)            | 215,7<br>(188,5-263,9)     | 224,5<br>(184,9-257,8)       | 0,594 | 0,929 | 0,998 |
| 30            | 20,7<br>(10,9-35,9)        | 21,4<br>(10,2-30,8)          | 6,8<br>(3,1-14,7)          | 5,3<br>(3,1-11,7)            | 193,1<br>(182,7-241,9)     | 199,1<br>(158,1-225,9)       | 0,722 | 0,155 | 0,533 |
| 60            | 19,3<br>(10,0-35,4)        | 21,8<br>(10,4-31,0)          | 6,5<br>(3,2-13,2)          | 6,1<br>(3,2-9,9)             | 183,7<br>(150,4-245,0)     | 204,4<br>(163,5-232,5)       | 0,374 | 0,534 | 0,286 |
| 90            | 16,6<br>(9,3-36,3)         | 19,8<br>(9,8-29,2)           | 6,4<br>(3,3-14,6)          | 6,5<br>(2,9-11,5)            | 189,8<br>(164,0-250,0)     | 208,7<br>(154,2-227,8)       | 0,534 | 0,929 | 0,657 |
| 120           | 19,2<br>(9,7-31,7)         | 24,2<br>(9,4-32,4)           | 5,3<br>(2,8-16,6)          | 5,1<br>(1,9-11,0)            | 204,0<br>(173,3-249,9)     | 199,1<br>(143,5-238,8)       | 0,477 | 0,328 | 0,722 |
| 240           | 21,0<br>(7,8-31,1)         | 21,0<br>(8,6-34,0)           | 5,5<br>(2,8-16,4)          | 5,7<br>(2,3-11,6)            | 185,2<br>(102,2-237,7)     | 202,2<br>(157,7-221,8)       | 0,477 | 0,182 | 0,286 |
| 360           | 18,9<br>(11,1-34,6)        | 20,6<br>(9,0-34,8)           | 6,0<br>(1,3-12,0)          | 5,4<br>(2,9-12,2)            | 186,3<br>(101,9-229,8)     | 223,8<br>(150,8-240,8)       | 0,477 | 0,859 | 0,091 |

\*Wilcoxon Testi (SÖ ve YYYP öğünlerindeki glukagon düzeylerinin karşılaştırılması)

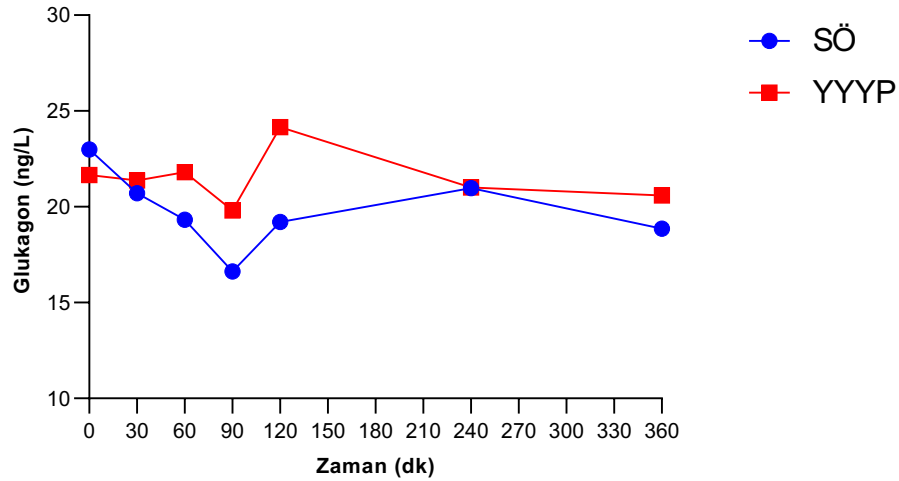
\*\*Wilcoxon Testi (SÖ ve YYYP öğünlerindeki GLP-1 düzeylerinin karşılaştırılması)

\*\*\*Wilcoxon Testi (SÖ ve YYYP öğünlerindeki SYA düzeylerinin karşılaştırılması)

SÖ: Standart öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)

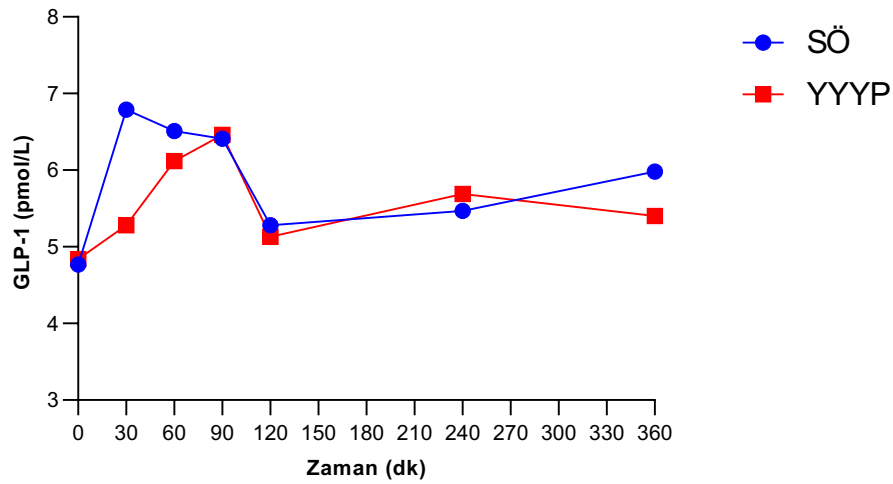
YYYP: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)

Şekil 4.7’de standart öğün ve yüksek yağ yüksek proteinli öğün sonrası bireylerin plazma glukagon düzeyleri verilmektedir. Açlık, 240. dakika ve 360. dakika plazma glukagon düzeyleri benzer olsa da, özellikle 120. dakikada yüksek yağlı yüksek proteinli öğünde daha yüksek seyrettiği görülmektedir, ancak aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.



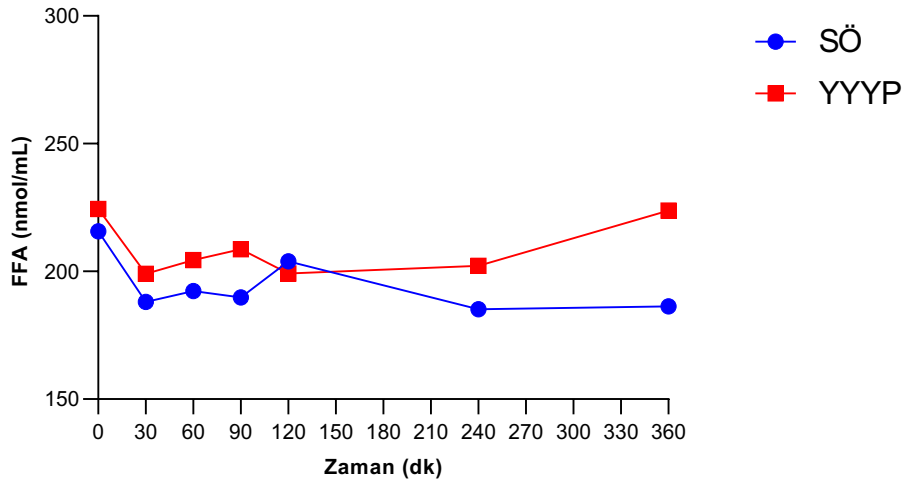
**Şekil 4.7.** Standart ve yüksek yağ yüksek proteinli öğün sonrası bireylerin plazma glukagon düzeyleri

Standart öğün ve yüksek yağ yüksek proteinli öğün sonrası bireylerin plazma GLP-1 düzeyleri Şekil 4.8’de yer almaktadır. Açlık, 90. dakika ve 240. dakika plazma GLP-1 düzeylerinin benzer seyrettiği görülmektedir. Standart öğünden sonra 30. dakikada, YYYP öğünden sonra 90. dakikada en yüksek değere ulaştığı gözlenmektedir.



**Şekil 4.8.** Standart ve yüksek yağ yüksek proteinli öğün sonrası bireylerin plazma GLP-1 düzeyleri

Standart öğün ve yüksek yağ yüksek proteinli öğünden sonra bireylerin plazma SYA düzeyleri Şekil 4.9’da verilmektedir. Öğün öncesinden itibaren 240. dakikaya kadar benzer seyretmesine rağmen, özellikle 360. dakikada YYYYP öğününden sonra SÖ’ne göre daha yüksek seyrettiği bulunmuştur ancak aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).



**Şekil 4.9.** Standart ve yüksek yağ yüksek proteinli öğün sonrası bireylerin plazma serbest yağ asidi düzeyleri



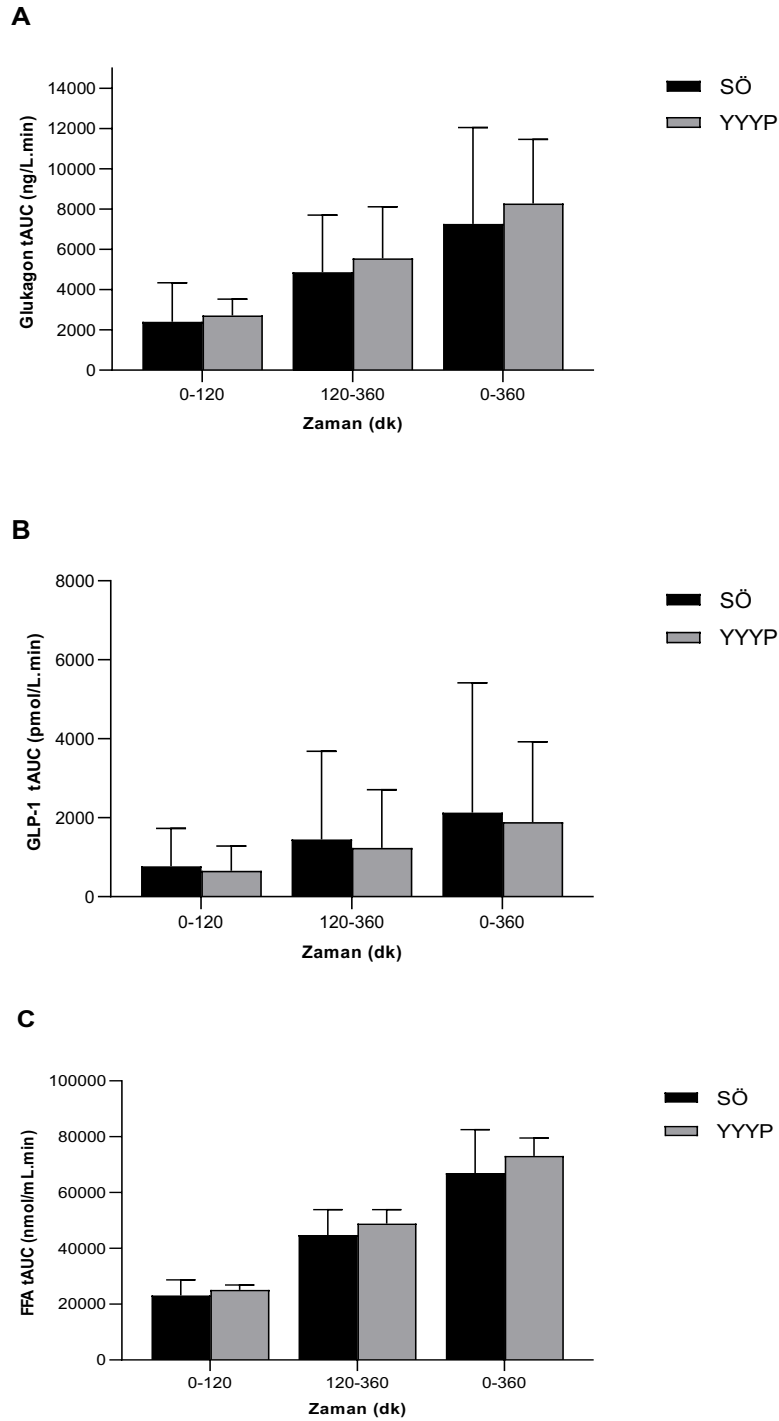
SÖ ve YYYP öğünün erken ve geç dönem postprandiyal plazma glukagon, GLP-1 ve serbest yağ asidi düzeylerine etkisi Tablo 4.22’de ve Şekil 4.10’da yer almaktadır. Hem erken hem de geç dönem yanıtı bakıldığında YYYP öğündeki glukagon düzeyi standart öğüne göre daha yüksektir ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Standart öğündeki GLP-1 yanıtı YYYP öğüne kıyasla daha yüksek bulunmuştur ancak aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). YYYP öğündeki serbest yağ asidi düzeyleri de erken ve geç dönemde standart öğüne göre yüksektir ancak aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.22.** Standart ve yüksek yağ yüksek proteinli öğünün erken ve geç dönem postprandiyal plazma glukagon, GLP-1 ve serbest yağ asidi düzeylerine etkisi

| Değişkenler     | SÖ                           | YYYP                         | p*    |
|-----------------|------------------------------|------------------------------|-------|
|                 | Ortanca<br>(Alt-Üst)         | Ortanca<br>(Alt-Üst)         |       |
| <b>Glukagon</b> |                              |                              |       |
| 0-120 dk tAUC   | 2405,7<br>(1227,6-4348,0)    | 2722,8<br>(1289,5-3528,7)    | 0,594 |
| 120-360 dk tAUC | 4866,0<br>(2298,0-7703,4)    | 5559,0<br>(2178,6-8112,6)    | 0,374 |
| 0-360 dk tAUC   | 7271,7<br>(3525,6-12051,4)   | 8281,8<br>(3473,4-11465,1)   | 0,424 |
| <b>GLP-1</b>    |                              |                              |       |
| 0-120 dk tAUC   | 773,2<br>(384,1-1730,8)      | 656,2<br>(370,8-1285,6)      | 0,424 |
| 120-360 dk tAUC | 1449,6<br>(663,0-3683,4)     | 1236,6<br>(570,6-2710,8)     | 0,213 |
| 0-360 dk tAUC   | 2129,4<br>(1068,7-5414,2)    | 1892,8<br>(941,4-3923,1)     | 0,424 |
| 0-120 dk iAUC   | 65,3<br>(2,7-138,7)          | 46,8<br>(0-168,8)            | 0,534 |
| 120-360 dk iAUC | 68,3<br>(0-311,1)            | 83,5<br>(0-308,7)            | 0,594 |
| 0-360 dk iAUC   | 133,6<br>(2,75-418,9)        | 131,1<br>(0-477,5)           | 0,534 |
| <b>SYA</b>      |                              |                              |       |
| 0-120 dk tAUC   | 23122,2<br>(21583,9-28703,5) | 25130,5<br>(20774,4-26899,0) | 0,790 |
| 120-360 dk tAUC | 44827,2<br>(36078,0-53860,2) | 48877,8<br>(41624,4-53838,6) | 0,155 |
| 0-360 dk tAUC   | 66996,1<br>(58531,3-82563,7) | 73094,5<br>(62398,8-79577,7) | 0,155 |

\*Wilcoxon Testi

tAUC = Toplam eğri altında kalan alan, iAUC = Artımsal (İncremental) eğri altında kalan alan  
SÖ: Standart öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama) YYYP: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)



**Şekil 4.10.** Standart ve yüksek yağ yüksek proteinli öğünlere ait postprandiyal (A) Plazma glukagon tAUC (B) Plazma GLP-1 tAUC (C) Plazma SYA tAUC değerleri. (n=11) Grafiklerde ortanca değerleri kullanılmıştır. SÖ: Standart öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama) YYYP: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)

#### 4.6. Test Diyetlerinin Hipoglisemi Gelişimi Açısından Değerlendirilmesi

Test diyetleri başlangıcından itibaren 6 saatlik izlem sırasında bireylerde hipoglisemi gelişme durumları Tablo 4.23'te yer almaktadır. Standart öğünde hipoglisemi gelişme riskinin diğer test öğünlerine kıyasla daha yüksek olduğu (%18,2) gözlenmiştir.

**Tablo 4.23.** Standart öğün ve test öğünlerinin izlem sırasında hipoglisemi gelişme durumlarının değerlendirilmesi

| Hipoglisemi* | SÖ |      | YYYP |      | YYYP-a |     | YYYP-b |      |
|--------------|----|------|------|------|--------|-----|--------|------|
|              | n  | %    | n    | %    | n      | %   | n      | %    |
| <b>Yok</b>   | 9  | 81,8 | 10   | 90,9 | 11     | 100 | 10     | 90,9 |
| <b>Var</b>   | 2  | 18,2 | 1    | 9,1  | -      | -   | 1      | 9,1  |

\* Kapiller kanda glukoz değeri <70 mg/dL

SÖ: Standart öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYP: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYP-a: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ sayımına göre insülin dozu hesaplama)

YYYP-b: Yüksek yağlı yüksek proteinli öğün (Karbonhidrat sayımına ek olarak yağ-protein sayımına göre insülin dozu hesaplama)

## 5. TARTIŞMA

Tip 1 diyabetli adölesanlarda diyetle alınan protein ve yağların glisemik yanıt etkisinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışmanın birinci bölümünde bireylerin genel ve hastalığa ilişkin bulguları, ikinci bölümde antropometrik ölçümleri, üçüncü bölümde bireylerin besin tüketim kayıtlarına ilişkin bulguları, dördüncü bölümde test diyetlerine ilişkin kapiller kanda ve interstisyel sıvıda glisemik yanıt, beşinci bölümde standart ve yüksek yağ yüksek proteinli öğün sonrası plazma glukagon, GLP-1 ve serbest yağ asidi düzeyleri değerlendirilmiştir.

### 5.1. Bireylerin Genel ve Hastalığa İlişkin Bulgularının Değerlendirilmesi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı izleminde araştırmaya katılan 11 bireyin yaşlarının ortanca değeri 17,5 yıldır. Bireylerin diyabet yaşları ortanca değeri 12,0 yıl olup, büyük çoğunluğu çocuk yaş grubunda iken tanı almıştır ve çalışma için seçilen yaş grubu adölesan bireyler olduğundan diyabet yaşı ortalaması yüksek bulunmuş olabilir.

Tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerin tedavisinde mevcut hedefler arasında kan glukozunu normale yakın düzeyde tutmak, hipoglisemi riskini en aza indirmek, yaşam kalitesini optimize etmek ve uzun vadeli mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları önlemek veya geciktirmek bulunmaktadır. CSII her yaş grubunda çocukta bu hedeflerin sağlanmasına yardımcı olabilecek bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Pedyatrik hastalarda CSII'nin özellikle yeni insülin analogları ve pompa teknolojilerinin kullanımıyla birlikte, hem HbA1c düzeylerinin hem de şiddetli hipoglisemi sıklığının azaltılmasında etkili olduğu bilinmektedir. Çok sayıda çalışma ve meta-analizde (192, 193) CSII tedavisinin HbA1c düzeyinde ılımlı ve sürekli bir iyileşmeyle ilişkili olduğu, hatta yakın tarihli bir Cochrane Sistematik derleminde çoklu doz insülin enjeksiyonuna kıyasla en az % 0,3'lük iyileşme sağladığı gösterilmiştir (194). Puberte ve adölesan dönemde şafak fenomeni, insülin direnci, tekrarlayan hipoglisemi, bozulmuş metabolik kontrol ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi insülin pompa tedavisine geçilmesinin başlıca nedenlerindedir (195). Araştırmadaki bireylerin insülin infüzyon pompası (CSII) kullanma süreleri 2,0 yıl olarak bulunmuştur. Bireylerin yaş grubu dikkate alındığında çoğunlukla adölesan dönemde CSII tedavisine geçildiği anlaşılmaktadır. Bununla birlikte Tip 1 diyabetli

bireylerde glisemik kontrol göstergesi olan HbA1c değerine bakıldığında, çalışmadaki bireylerin HbA1c değeri %7,7 olarak saptanmıştır. Uluslararası Çocuk ve Ergen Diyabet Topluluğu'na (ISPAD) göre HbA1c değeri <7 olan bireyler iyi glisemik kontrollü olarak değerlendirilirken, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 2018 ve Kanada Ulusal rehberlerine göre iyi glisemik kontrol HbA1c değeri <7,5 olarak değerlendirilmektedir (58, 85). ADA 2020 yılında çocuk ve ergenlerde glisemik kontrol hedeflerini güncelleyerek HbA1c <7 iyi glisemik kontrol olarak tanımlamıştır (99). Çalışmaya bireylerin dahil edilmesi ve yürütülmesi aşamasında ADA 2018 kriterleri kullanılarak iyi glisemik kontrol için HbA1c <7,5 olarak kabul edilmiştir. Küçük çocuklara ve yetişkinlere kıyasla genellikle ergenlik dönemindeki Tip 1 diyabetli bireylerde metabolik kontrol bozulmaktadır. Ergenlik döneminde düzensiz yeme davranışları, tedaviye uyumun zayıflaması, özbakımın bozulması ile birlikte psikososyal ve endokrin değişiklikler insülin direncine yol açmaktadır. Bununla birlikte ergenlikteki insülin direncinin bu metabolik bozulmaya önemli ölçüde katkıda bulunduğu dair kanıtlar mevcuttur (196). Yapılan bu çalışmada da bireylerin büyük çoğunluğu kötü glisemik kontrollü olarak değerlendirilmektedir. Ancak diyetle alınan protein ve yağların kan glukozuna etkisi bireylerin glisemik kontrol durumlarına göre değişkenlik gösterdiğinden çalışmaya metabolik kontrolü optimale yakın yani HbA1c düzeyi <8 olan bireyler dahil edilmiştir.

Diyabetli olmayan bir bireyde pankreas hepatik glukoz üretimini baskılamak için gün boyu sürekli olarak az miktarda bazal insülin salgılamaktadır. Bir öğün veya atıştırmalık tüketildiğinde ise bolus insüline gerek duyulmaktadır. İnsülin pompası aracılığıyla insülin iletimi bu fizyolojik bazal-bolus insülin modelini taklit etmeyi amaçlamaktadır. İnsülin pompasının rezervuarı hızlı etkili bir insülin analogu ile doldurulmaktadır (87). Bu nedenle araştırmaya dahil edilen tüm bireyler insülin infüzyon pompa tedavisi uygulayan bireyler olduğundan kullandıkları insülin türü yalnızca hızlı etkili insülin analoglarıdır. Araştırmada yer alan erkeklerin günlük bolus insülin dozu 48,4 IU/gün, kızların 26,3 IU/gün olarak saptanmış olup aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p=0,038$ ). Günlük uyguladıkları bazal insülinler açısından farklılık görülmemekle birlikte, toplam insülin dozları erkeklerin 67,6 IU/gün, kızların 51,5 IU/gün olarak hesaplanmıştır ve aralarındaki fark cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,023$ ). Wiegand ve arkadaşlarının (197) Tip 1

diyabetli çocuk ve adölesanların günlük insülin gereksinimine yönelik yürüttükleri bir çalışmada kızlarda 3-13 yaşları arasında insülin gereksiniminin erkeklere göre daha yüksek, erkeklerde ise 14-18 yaşları arasında kızlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Yapılan bu araştırmada da literatür ile uyumlu olarak aynı yaş grubunda erkeklerin insülin gereksiniminin kızlardan yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak vücut ağırlığı başına insülin dozları cinsiyete göre benzer bulunmuştur ( $p=0,446$ ). Dolayısıyla erkek bireylerin vücut ağırlığı kızların vücut ağırlığından daha yüksek olduğundan toplam insülin dozları daha yüksek bulunmuş olabilir. Ayrıca bazal insülin düzeylerinin benzer, bolus insülin düzeylerinin farklı olması, erkek bireylerin puberte döneminde yüksek enerji gereksinmesini karşılamak amacıyla daha fazla karbonhidrat tüketimi ile ilişkilendirilebilir. Üç ila yirmi beş yaş arası yoğun insülin tedavisi alan 22177 hastada yapılan bir çalışmada günlük insülin dozu en düşük 3 yaşta ( $0,67 \text{ Ü/kg/gün}$ ) ve en yüksek 13 yaşta ( $0,93 \text{ Ü/kg/gün}$ ) saptanmıştır (197). Bloch ve arkadaşları (198), pubertede insülin duyarlılığının azaldığını, bunun normalde artan insülin salınımı ile kompanse edildiğini ve bu nedenle Tip 1 diyabetli hastalarda puberte başlangıcı ile insülin dozunda yaklaşık %30 artış olduğunu bildirmişlerdir. Bachran ve arkadaşları (199) 12-18 yaş grubu bireylerde toplam insülin gereksinmesinin  $0,84 \pm 0,23 \text{ IU/kg/gün}$ , bazal insülin gereksiniminin ise  $0,43 \pm 0,15 \text{ IU/kg/gün}$  olduğunu belirtmiştir. Bu araştırmada da 12-18 yaş arası bireylerin toplam insülin gereksinimi  $0,87 \text{ IU/kg/gün}$ 'dür ve puberteden dolayı yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmada bireylerin glisemik kontrol durumlarına göre insülin gereksinimleri, diyabet yaşları ve CSII tedavisi uygulama süreleri değerlendirilmiştir (Tablo 4.3). Bireylerin HbA1c düzeyine göre insülin gereksinmesi, diyabet yaşı ve insülin infüzyon pompa tedavisi uygulama süreleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. HbA1c değeri  $<7,5$  olan bireylerin insülin gereksinmesi  $0,90 \text{ IU/kg/gün}$ , diyabet yaşı 12,0 yıl, CSII kullanma süreleri 1,5 yıl iken, HbA1c değeri  $\geq 7,5$  olan bireylerin insülin gereksinmesi  $0,9 \text{ IU/kg/gün}$ , diyabet yaşı 13,0 yıl, CSII kullanma süreleri 2,0 yıl olarak saptanmıştır. Adölesan dönemde yaş ve aile ilişkilerinin glisemik kontrol ile doğrudan bağımlı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmektedir (200, 201). Jaser ve Grey (200) ortalama diyabet süresi  $69,1 \pm 56,2$  ay, %74'ünün insülin pompa tedavisi uygulayan ve anne-babalarının %93'ü lise ve üzeri

eğitim durumuna sahip adölesan bireylerle yürüttüğü bir çalışmada, erken adölesan dönemde ve kız bireylerde glisemik kontrolün daha iyi olduğu bulunmuştur. Yapılan bu araştırmada da literatüre benzer şekilde annelerin %72,8'inin, babaların %90,9'unun en az lise eğitimi aldığı ve çalışmanın adölesan bireylerde yürütölüyor olması nedeniyle tüm bireylerin herhangi bir eğitim kurumuna devam etmekte olduğu ve %9,1'inin ortaokul, %90,9'unun lise eğitimi aldığı saptanmıştır. Ayrıca olgu sayısı, eğitim ve aile yapısının HbA1c düzeylerine etkisini incelemeye yeterli olmamıştır.

## 5.2. Bireylerin Antropometrik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Tip 1 diyabetli bireyler DCCT'nin sonuçlarının yayınlandığı 1993 yılına kadar vücut ağırlığı normal veya düşük kilolu, metabolik sendrom ve insülin direnci geliştirme eğilimi düşük, mikroanjyopatik komplikasyon riskinin kardiyovasküler hastalık riskinden daha yaygın olarak göröldüğü bireyler olarak karakterize edilmekte idi. Söz konusu çalışmanın yayınlanmasından bu yana yoğun insülin tedavisi, mikro ve makrovasküler komplikasyonların insidansında önemli ölçüde azalma sağlayan ve metabolik kontrolü olumlu yönde etkileyen yoğun insülin tedavisi uygulanmaktadır. Ancak bu tedavi şeklinin önemli yan etkilerinden biri vücut ağırlığında artış olmuştur (202). Tip 1 diyabetli bireylerde insülin tedavisine başlanmasıyla birlikte idrarda glukoz kaybının azalması ve metabolik durumun katabolizmadan anabolizmaya dönüşmesinin vücut ağırlığında artışa neden olabilmektedir (203). Bununla birlikte bir çalışmada çoklu doz insülin tedavisinden sürekli insülin infüzyon tedavisine geçtikten sonra hem erkek hem de kadınlarda yağsız vücut kütlelerinde artış meydana geldiği saptanmıştır (204). Çoklu doz insülin tedavisinden CSII tedavisine geçen bireylerde kas kütleindeki artışın kortizolün katabolik etkisinde azalmaya ve metabolik olarak insülinin anabolik etkisine bağlı olarak gerçekleştiği düşünölmektedir. Ancak literatürde MDI ve CSII tedavisini karşılaştıran çalışmalarda vücut ağırlığı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (194, 205).

İnsülin ve vücut ağırlığı artışı arasındaki ilişkiyi incelemeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır. İnsülin lipolizi ve protein katabolizmasını azaltarak lipogenezi ve protein yapımını artırmaktadır ve bazal insülinin anabolik aktiviteyi artırarak vücut ağırlığında artışa neden olduğu bilinmektedir (206, 207). Liu ve arkadaşları insülindeki fizyolojik dalgalanmanın enerji tüketimi ve depolanması arasında kritik bir

rol oynadığını belirtmektedirler. Söz konusu fizyolojik dalgalanma bozulduğunda ve insüline sürekli maruz kalındığında vücut dengesi enerji depolamaya doğru hareket etmektedir. Bu durum vücutta yağ dokusu artışına ve insülin direncine yol açmaktadır (207). Vücut ağırlığında artışa neden olan etmenlerden bir diğeri ise bazal insülindeki artışın hipoglisemi ile sonuçlanması ve iştahın artmasıdır (208). Conway ve arkadaşlarının (209) yayınladıkları bir kohortta yoğun insülin tedavisi uygulanan Tip 1 diyabetli bireylerde hafif kilolu olma oranı başlangıçta %28,6 iken, 18 yıl sonra %42 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada da insülin infüzyon pompa tedavisi gören Tip 1 diyabetli bireylerin yaşa göre boy uzunluğu ve BKİ değerleri Dünya Sağlık Örgütü'nün 2007 referans değerlerine göre sınıflandırılmıştır. BKİ Z skorlarının sınıflamasına göre bireylerin %45,4'ü normal ( $\geq -1SD - <1SD$ ), %45,4'ü fazla kilolu ( $\geq 1SD - <2SD$ ) olarak bulunmuştur. İnsülinin anabolik etkisine bağlı olarak fazla kilolu olma oranı yüksek olarak bulunmuş olabilir. Bireylerin toplam insülin dozları ve BKİ Z skor değerleri arasında orta düzeyde ancak anlamlı olmayan ilişki ( $r=0,564$ ;  $p=0,071$ ) olduğu saptanmıştır (veriler bulgularda gösterilmemiştir).

Normal lineer büyümenin sağlanması, çocuk ve ergenlerde diyabetin yönetiminde en önemli tedavi hedeflerinden biridir. Tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerin büyümesine ilişkin literatürde farklı veriler mevcuttur. Tip 1 diyabetli çocukların, sağlıklı çocuklara göre büyüme hızlarının daha düşük olduğu zayıf glisemik kontrolün ve uzun hastalık süresinin, diyabetli ergenlerde boy uzamasında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (210). Bir diğer çalışmada erişkin boyun ortalama HbA1c düzeyi  $<7\%$ 'nin altında olan hastalarda normal olduğu, ancak orta (HbA1c  $7-8\%$ ) ve kötü (HbA1c  $>8\%$ ) glisemik kontrollü hastalarda daha az olduğu bildirilmiştir (211). Diyabetli bireylerde hipotalamik-hipofiz-büyüme hormonu aksında anormallikler daha çok diyabet yaşı ve kötü glisemik kontrolle ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle diyabetli çocuk ve ergenlerde büyümenin metabolik kontrol ile birlikte değerlendirilmesi önem taşımaktadır (212). Ancak, en yeni veriler modern yoğun insülin tedavileri ile diyabetli çocukların normal final boya ulaştığını göstermiştir (213). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, bazal-bolus tedavisi alan hastaların geleneksel tedavi alan hastalardan daha iyi metabolik kontrole ve daha yüksek bir büyüme hızına sahip oldukları gösterilmiştir (214). Bu araştırmada da erkek bireylerinin tümünün yaşa göre boy uzunluğu Z skor değeri normal aralıkta



bulunmuştur. BKİ Z skoru sınıflamasına göre ise -2SD'nin altında (zayıf) birey bulunmamaktadır. BKİ erkeklerde 24,7 kg/m<sup>2</sup>, kızlarda 22,0 kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur (Tablo 4.5). Literatürde kısa izlem süreli çalışmalarda, karbonhidrat sayımına dayanan esnek insülin tedavisinin BKİ Z skorunu değiştirmediği, uzun izlem süreli çalışmalarda ise BKİ Z skorunu ve obezite prevalansını arttırdığı saptanmıştır (215, 216).

### 5.3. Bireylerin Besin Tüketim Durumlarının Değerlendirilmesi

Komplikasyonların önlenmesi ve metabolik kontrolün sağlanması için Tip 1 diyabetli bireylerde tıbbi beslenme tedavisi büyük önem taşımaktadır. Bunlara ek olarak Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanların büyüme, gelişme ve sağlıklı yaşam için uygun enerji ve besin ögesi alımını sağlamak tıbbi beslenme tedavisinin en önemli hedeflerindedir. Yeterli ve dengeli beslenme ile çocuk ve adölesanların diyet kalitesi artarken, aynı zamanda metabolik kontrol sağlanmakta ve Tip 1 diyabete bağlı komplikasyonların oluşum riski azalmaktadır (7). Bu çalışmada, çalışmaya dahil edilmeden önce bireylerin 3 günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır. Çalışma öncesi besin tüketim durumlarına göre günlük enerji ve makro besin ögeleri alımları ile gereksinmeyi karşılama durumları hesaplanmıştır (Tablo 4.7). Buna göre çalışmada günlük enerji gereksinmesini karşılama oranı erkeklerde %81,3 iken, kızlarda %73,5 olarak bulunmuştur (p=0,345). Cengizhan'ın (217) Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanların besin tüketimlerine ilişkin yapmış olduğu bir çalışmada karbonhidrat sayımı yapan bireylerin günlük enerji gereksinmesini karşılama oranı %92,0±24,6 olarak bulunmuştur. Kaya'nın (158) Tip 1 diyabetli adölesanlar üzerinde yaptığı çalışmada ise kız ve erkeklerin enerji gereksinmesini karşılama durumlarını sırasıyla %76,48 ve %66,02 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada bireylerin enerji gereksinmesini karşılama durumları literatürle benzer bulunmuştur ve Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlar büyüme geriliğine yol açmaması için yetersiz beslenmeye karşı bilinçlendirilmeli ve yeterli enerji alımı konusunda teşvik edilmelidirler. DCCT çalışmasında yer alan katılımcılarda enerjinin karbonhidrattan gelen oranı %45,5, proteinden gelen oranı %18,1, yağdan gelen oranı %36,9 olarak rapor edilmiştir (101). Eliuz (218) ülkemizde yürütmüş olduğu çalışmada Tip 1 diyabetli adölesanların enerji ve besin ögesi alımları incelenmiştir. Enerjinin karbonhidrattan gelen oranı %46,7,

proteinden gelen oranı %17,3, yağdan gelen oranı %36 olarak bulunmuştur. Yine ülkemizde karbonhidrat sayımı uygulayan Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda yapılan bir çalışmada enerjinin karbonhidrattan gelen oranı %45,9, proteinden gelen oranı %16,6, yağdan gelen oranı %37,4 olarak bulunmuştur (217). Powers ve arkadaşlarının (219) 13-18 yaş arası 99 Tip 1 diyabetli birey ile yaptıkları bir çalışmada enerjinin karbonhidrattan gelen oranı %48,7, proteinden gelen oranı %17, yağdan gelen oranı %34,3 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada literatüre benzer şekilde erkek ve kızlarda enerjinin karbonhidrattan gelen oranı sırasıyla %46,3 ve %44,6, proteinden gelen oranı %16,4 ve %15,0, yağdan gelen oranı %36,0 ve %39,6 olarak bulunmuştur (Tablo 4.7). Bu çalışmada Tip 1 diyabetli bireylerin karbonhidrat ve protein alımları önerilen aralıkta, yağ alımı ise yalnızca kızlarda önerilenin üzerindedir. Powers ve arkadaşları (219) enerjinin karbonhidrattan gelen oranının Tip 1 diyabetli bireylerde aynı yaş grubundaki genel popülasyona kıyasla sırasıyla %44,9 ve %50,2 oranlarında olduğunu ve daha düşük karbonhidrat alımlarının olduğunu rapor etmişlerdir. Tip 1 diyabetli bireylerin diyabet yönetiminde öğünlerin karbonhidrat içeriğine büyük özen göstermelerine rağmen, düşük karbonhidrat alımı dikkat çekicidir. Özellikle karbonhidrat sayımı yapan bireyler öğünde ihtiyaç duydukları bolus insülin dozunu azaltmak için, protein ve yağ içeriği yüksek besinlere yönelebilmektedir. Ayrıca günümüzde endüstrileşmenin sonucunda yaygın olarak tüketilen Batı tarzı diyetler, yüksek miktarda doymuş yağ, protein, omega-6 yağ asitleri, sodyum, rafine şeker içerirken, düşük miktarda posa ve omega-3 yağ asitlerini içermektedir.

Diyetle doymuş yağ alımının artışı kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir ve güncel rehberlere göre doymuş yağ alımının toplam enerjinin <%10 olması önerilmektedir (7, 220). Diyabetli bireylerde artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilgili endişelere rağmen, Powers ve arkadaşlarının yayınladıkları kohortta doymuş yağ alımı Tip 1 diyabetli bireylerde aynı yaş grubundaki bireylerden daha fazla rapor edilmiştir (219). DCCT çalışmasındaki katılımcıların da doymuş yağ alımı önerilenin üzerinde (enerjinin %12,7'si) bulunmuştur (101). Bununla birlikte Mayer ve arkadaşlarının (221) yürüttüğü SEARCH çalışması da Tip 1 diyabetli bireylerin ulusal beslenme rehberlerinin üzerinde yağ alımına sahip olduğunu rapor etmiştir. SEARCH çalışmasındaki diyabetli gençlerin yaklaşık %90'ının diyetle yağ alımı, %95'inin ise doymuş yağ alımı (10-14 yaş grubunda enerjinin %13,5'i ve >15

yaş enerjisinin %13,7'si) önerilenin üzerinde bildirilmiştir (221). Gilbertson ve arkadaşlarının (222) 14-18 yaş arası 151 Tip 1 diyabetli bireyde yaptıkları çalışmada da doymuş yağ alımı %15,38 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada ise erkeklerde diyetle doymuş yağ alımı enerjinin %16,2'si, kızlarda %15,7'si olarak bulunmuştur (Tablo 4.7). Bu durum doymuş yağ içeriği yüksek hayvansal protein kaynaklarının fazla tüketimine bağlı olabilir. Erkeklerde hayvansal kaynaklı protein alımı toplam protein alımının %55,4'ü, kızlarda ise %57,6'sı olarak bulunmuştur. Ayrıca kızlarda enerjinin yağdan gelen oranının erkeklere göre yüksek olması ve doymuş yağ alımlarının ise benzer olması, kızların çoklu doymamış yağ alımlarının daha yüksek olmasına bağlı olabilir. Ancak aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Tip 1 diyabetli bireylerde diyetle toplam yağ ve doymuş yağ alımına ilişkin ulusal ve uluslararası rehberlere uyumun teşvik edilmesi, bu bireylerde gelecekteki kardiyovasküler hastalık insidansını azaltabilir. Bir çalışmada doymuş yağdan alınan enerji alımının %5'inin çoklu doymamış yağlar, tekli doymamış yağlar ve tam tahıllardan gelen karbonhidratlarla yer değiştirmesi halinde sırasıyla %25, %15 ve %9 daha düşük koroner kalp hastalığı gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. Aksine, doymuş yağdan gelen enerjinin %5'i rafine şeker ve nişasta ile yer değiştirildiğinde kardiyovasküler hastalık riski %1 oranında artmaktadır (223, 224). Bu çalışmada yer alan bireyler modern bir tedavi şekli olan insülin pompa tedavisi alan adölesanlardan oluştuğu için, besin seçiminde esneklik söz konusudur. Ayrıca karbonhidrat sayımı uygulayan Tip 1 diyabetli bireyler sıklıkla etiketli ve paketlenmiş besinleri tercih etmektedirler. Bu tür işlenmiş besinlerin diğer besin gruplarına kıyasla doymuş yağ içerikleri yüksektir.

Diyetle posa alımının artması kalp hastalığı riskinde azalma ile ilişkilendirilmektedir (225). Posa tüketimi aynı zamanda tam tahıllar, baklagiller, meyve ve sebzelerden zengin bir beslenme örüntüsü ve genel beslenme sağlığını sürdürmeye yardımcı daha az işlenmiş besin alımını yansıtmaktadır. Powers ve arkadaşlarının (219) yürüttükleri çalışmada Tip 1 diyabetli bireylerin aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrol grubuna göre, daha fazla posa tükettikleri saptanmıştır. Ancak her iki grubun da ulusal diyet rehberlerinde önerilen miktara (14 g/1000 kkal) ulaşamadıkları belirtilmiştir. DCCT'de yer alan bireylerin de toplam diyet posası alımı 10,6 g/1000 kkal olarak belirtilmiş olup, önerilen düzeyin altındadır (101). Bu çalışmada erkeklerde 9,3 g/1000 kkal, kızlarda ise 9,5 g/1000 kkal posa alımı

saptanmıştır (Bu veri tabloda gösterilmemiştir). Literatürle benzer şekilde bireylerin günlük posa gereksinmelerini karşılayamadıkları sonucuna varılmıştır. Çalışmada erkeklerde posa gereksinmesinin karşılama oranı %58,8, kızlarda %58,5 olarak bulunmuştur. Çalışmanın adölesan bireylerde yapılması ve bu yaş grubunda beslenme alışkanlıklarına bağlı tam tahıl ürünlerinin ve kurubaklagillerin yetersiz tüketimi, bu durumun nedenleri olarak sayılabilmektedir. Ayrıca karbonhidrat sayımı uygulayan bireylerde glisemik indeksi düşük karbonhidratların yerine glisemik indeksi yüksek karbonhidrat tüketiminin tercih edilmesi de, diyetle posa alımını azaltan etmenlerden biri olabilir.

Bireylerin araştırma öncesi besin tüketim durumlarına göre ortalama vitamin ve mineral alımları ile gereksinmeyi karşılama durumları değerlendirilmiştir (Tablo 4.8). ISPAD diyabetli çocukların vitamin ve mineral gereksinimlerinin aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı çocuklardaki kadar olduğunu rapor etmektedir. Ayrıca altta yatan bir eksiklik olmadığı takdirde, vitamin ve mineral desteğinin herhangi bir yararının olmadığı belirtilmektedir (7). ADA besin öğeleri yönünden zengin sebze ve meyve tüketimini önermektedir. Ayrıca etkinlikleri ve uzun dönemde güvenilirlikle ilgili endişeler nedeniyle E vitamini, C vitamini ve karotenler gibi antioksidanların rutin verilmesini önermemektedir (226). Mayer-Davis ve arkadaşları (221), SEARCH çalışmasında >15 yaş Tip 1 diyabetli adölesanlarda diyetle A vitamini ve C vitamini alımlarının yeterli olduğunu, E vitamini alımının ise gereksinmenin altında olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda ise erkek ve kızlarda A vitaminini gereksinmesini karşılama yüzdeleri sırasıyla %106,6 ve %208,4 olup günlük alım miktarları açısından kızlar erkeklere göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek A vitamini alımına sahip bulunmuştur (p=0,014). Bu durum kızların diyetle sebze ve meyve tüketimlerinin erkeklerden daha fazla olmasına bağlanabilir. Faulkner ve arkadaşlarının (227) ortalama yaşları 15,2 yıl olan 50 Tip 1 diyabetli adölesan ile yaptıkları çalışmada folat alımının önerilenin altında (erkeklerde 317 µg, kızlarda 240 µg), B<sub>6</sub> vitamini alımının gereksinim kadar (erkeklerde 1.7 mg, kızlarda 1.3 mg), B<sub>12</sub> vitamini alımının ise gereksinmenin üzerinde (erkeklerde 5.7 mg, kızlarda 3.4 mg) olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda diyetle günlük B<sub>12</sub> vitamini alımı erkeklerde gereksinmenin yaklaşık 2,5 katı, kızlarda 2 katı olarak belirlenmiştir (Tablo 4.8). Çalışmada yer alan bireylerin, daha çok hayvansal protein içeriği yüksek besinlere

yönelmesi nedeniyle, diyetle B<sub>12</sub> vitamini alımları önerilenin üzerinde çıkmış olabilir. Bireylerin günlük niasin alımlarına bakıldığında, erkeklerin gereksinmeyi karşılama yüzdesi %94,8 iken kızlarınki %78,1 olarak bulunmuştur ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,014). Bunun nedeni erkeklerin protein alımının kızlardan daha fazla olması ve proteinden zengin besinlerin aynı zamanda niasin içeriği yüksek besinler olması olabilir. Bireylerin günlük fosfor gereksinmesini karşılama yüzdeleri açısından da erkekler ve kızlar arasındaki fark (sırasıyla %123,5 ve %103,7) anlamlı bulunmuştur (p=0,038). Erkeklerin diyetle fosfor gereksinmesini karşılama yüzdesinin kızlara göre yüksek olmasının nedeni süt ve süt ürünleri ile et, tavuk, balık gibi protein kaynaklarının erkeklerin diyetinde daha fazla yer alması olarak yorumlanabilir. Kızların diyetle günlük et, tavuk, balık ve yumurta tüketimleri ortalama 82,2 gram, erkeklerinki ise 140,1 gram, süt ve süt ürünleri tüketimleri de sırasıyla 454,2 gram ve 528,4 gram olarak bulunmuştur (Veriler bulgularda gösterilmemiştir).

Thomson ve arkadaşlarının (228) 8-18 yaş Tip 1 diyabetli ve aynı yaş ile cinsiyetteki sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada diğer besin grupları açısından fark bulunmazken, Tip 1 diyabetli bireylerin sebze tüketiminin kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada Tip 1 diyabetli bireylerin sodyum alımları 2897,2±831,2 mg olarak bulunmuştur. SEARCH çalışmasındaki bireylerin sodyum alımı da önerilerinin üzerinde olarak belirtilmektedir (221). Çalışmamızda da erkeklerde sodyum alımı 4162,3 mg, kızlarda 3202,4 mg olarak bulunmuştur. Sodyum alımının erkeklerde günlük gereksinmenin yaklaşık 3 katı, kızlarda yaklaşık 2 katı kadar olduğu (sırasıyla %277,5 ve %213,5) saptanmıştır (Tablo 4.8). Bu yaş grubunda aşırı sodyum alımı, diğer besin öğeleri, kan basıncı ve glisemik kontrolden bağımsız olarak vasküler disfonksiyonla ilişkilendirilmektedir (229). Ayrıca ergenlik döneminde uygulanan sağlıksız yeme alışkanlıkları, genç yetişkinlik döneminde hipertansiyon, metabolik sendrom ve karotis intima media kalınlığında artış ile ilişkilendirilmektedir (230). Mayer-Davis ve arkadaşları (221) SEARCH çalışmasında >15 yaş Tip 1 diyabetli adölesanlarda diyetle demir alımının yeterli olduğunu (15,8±7,8 mg) bulmuşlardır. Yapılan bu çalışmada diyetle erkeklerin demir gereksinmesinin %105,6'sını, kızların ise %66,7'sini karşıladıkları saptanmıştır (Tablo 4.8). Erkeklerin demirin diyetteki en iyi

kaynaklarından biri olan kırmızı et tüketiminin kızlara göre fazla olması ve özellikle 14-18 yaş grubu kızlarda demir gereksinmesinin (15 mg/gün) erkeklerden (11 mg/gün) daha fazla olmasına bağlı olmaktadır. Öğün planlama tüm mikro besin ögesi gereksinmesini karşılayacak şekilde yapılmalıdır.

ADA Tip 1 diyabette normal pankreas fonksiyonunu taklit etmek ve normale yakın kan glukoz düzeylerine ulaşmak için karbonhidrat sayımına ve insülin dozlarını öğünde tüketilen karbonhidrat gramıyla eşleştirmeye odaklanmaktadır (226). Bu yöntem eşit karbonhidrat içeren öğünlerin kan glukozu üzerinde aynı etkiye sahip olduğunu ima etmektedir. Ancak karbonhidratın moleküler yapısı, besinin posa içeriği ve besin işleme süreci dahil olmak üzere birçok etmen kan glukoz düzeyini etkilemektedir ve aynı miktarda karbonhidrata farklı kan glukoz yanıtının olduğu gözlenmektedir. Glisemik indeks ve yükün kullanılması tek başına toplam karbonhidratın kullanılmasına göre daha fazla yarar sağlayabilmektedir. Glisemik indeks sabit miktarda ancak farklı karbonhidrat içeriğine sahip besinlerin öğün sonrası yanıtlarının karşılaştırılması amacıyla geliştirilmiştir. Genel olarak çoğu sebze (beyaz patates hariç), çoğu meyve, tam tahıllar ve kurubaklagiller düşük glisemik indekse sahip iken, beyaz ekmek gibi daha rafine ve işlenmiş besinler tipik olarak yüksek glisemik indekse sahiptir. Ayrıca posa, fruktoz, laktoz ve yağ glisemik yanıtı düşürme eğiliminde olan diyet bileşenleridir (226).

Glisemik indeksi yüksek olan öğünlerin sağlıklı bireylerde kan glukozunda ve insülin düzeyinde hızlı bir artışa ve ardından reaktif hipoglisemiye, insülin karşıtı hormonların salgılanmasına ve serbest yağ asidi düzeyinin artmasına neden olduğu ve bu durumun da beta hücre disfonksiyonuna, dislipidemiye ve endotel disfonksiyonuna yol açtığı bildirilmiştir (231). Diyabetik bireylerde düşük glisemik indeksli diyetlere yönelik yayınlanan bir meta-analizde, yüksek glisemik indeksli diyetlere kıyasla HbA1c'de %0,4'lük azalma görüldüğü belirtilmiştir (131). Parillo ve arkadaşları (232) sürekli insülin infüzyon pompa tedavisi uygulanan Tip 1 diyabetli bireylerde aynı miktarda karbonhidrat içeriğine sahip düşük ve yüksek glisemik indeksli öğünlerin kan glukoz düzeyi üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. Düşük glisemik indeksli öğün sonrası eğri altında kalan alanın yüksek glisemik indeksli öğüne göre %20 daha düşük olduğunu ve daha iyi glisemik kontrol sağladığını bulmuşlardır. Nansel ve arkadaşları (233) 7-16 yaş arası Tip 1 diyabetli 20 çocuk ve adölesan üzerinde yaptıkları çalışmada

aynı makro besin ögesi içeriğine sahip düşük ve yüksek glisemik indeksli öğünlerin glisemik yanıtta etkisini gözlemlemiştir. Çalışma sonucunda düşük glisemik indeksli öğünün glisemik kontrolü iyileştirdiği sonucuna varmışlardır. Ancak yapılan çalışmalarda çoğu bireyin orta glisemik indeksli diyet tükettiği bulunmuştur (234, 235)

Yapılan bu çalışmada bireylerin çalışma öncesi 3 günlük besin tüketim kayıtlarına göre hesaplanmış öğünlerin ve bir günün toplamının ortalama glisemik indeks ve glisemik yük değerleri Tablo 4.9'da verilmiştir. En yüksek glisemik indeksin kahvaltı öğününde, en düşük glisemik indeksin ara öğünlerde olduğu, kahvaltı ve akşam öğünlerinin glisemik indeksinin ara öğünlerin toplamının glisemik indeksinden daha fazla olduğu bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Bireylerin çalışma öncesi besin tüketim kayıtlarından elde edilen verilere göre kahvaltı öğünlerinin glisemik indeks değeri yüksek (80,0), standart ve test öğünlerinin glisemik indeks değeri ise orta düzeyde (hesaplanan GI 59.1) bulunmuştur. Bu durumda bireylerin test öğünlerine göre günlük rutinde kahvaltı öğünü sonrası glisemik yanıtları daha yüksek olabilir. Öğünlerin glisemik yüklerine bakıldığında, öğle öğününün glisemik yükünün kahvaltı ve ara öğünlerin toplamının glisemik yükünden fazla olduğu ( $p < 0.001$ ), ara öğünlerin toplamının glisemik yükünün ise diğer öğünlerden düşük olduğu saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Çalışmada yer alan bireylerin çalışma öncesi öğünlerinin ve bir günün toplamının glisemik indeks ve glisemik yük değerlerinin dağılımı incelenmiştir. Bireylerin büyük çoğunluğunun kahvaltı (%81,8), öğle (%54,5) ve akşam (%54,5) öğünlerinin glisemik indeksinin yüksek ( $\geq 70$ ) olduğu bulunmuştur (Tablo 4.10). Bununla birlikte bir günün toplam glisemik indeksinin de bireylerin çoğunluğunda (%63,6) yüksek olduğu görülmektedir. Diyetin glisemik yükü değerlendirildiğinde, bireylerin büyük çoğunluğunun (%81,8) diyetinin glisemik yükü yüksek bulunmuştur. Bireylerin öğünlerinin çoğunlukla yüksek glisemik indeksli olmasının nedeni, beyaz ekmekek ve şeker eklenmiş paketli gıda (çikolata, bisküvi, gofret, hazır meyve suyu) tüketimlerinin olması ve aynı zamanda posadan da zengin olan tam tahıl ürünlerinin tüketiminin yetersiz olması olarak açıklanabilir.

Çalışmada yer alan bireylerin besin tüketimlerine ve öğünlerdeki glisemik indeks ile glisemik yük değerlerine ilişkin yapılan değerlendirme katılımcıların genel durumunu değerlendirmek amacıyla yapılmış olup, olgu sayısı bu yaş grubundaki Tip 1 diyabetli çocukların tüketim durumlarını yansıtmak için yeterli değildir.

#### **5.4. Test Diyetlerine ve Uygulanan İnsülin Rejimlerine İlişkin Kapiller Kanda ve İnterstisiyel Sıvıda Glisemik Yanıtın Değerlendirilmesi**

Son yıllarda Tip 1 diyabette diyetteki yağ ve proteinlerin öğün sonrası glisemik yanıt üzerindeki etkisi ve öğün insülin dozunda düzeltme ihtiyacı tartışılmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalarda karbonhidrat ile birlikte tüketilen protein ve yağların erken postprandiyal yükselmeyi (1-2 saat) azalttığı, geç postprandiyal (3-6 saat) hiperglisemiye ise katkı sağladığı gösterilmiştir (7, 102, 103). Klinik uygulamalarda, sürekli glukoz izleme sistemleri yalnızca karbonhidrat sayımına dayalı öğün insülin dozu hesaplamasının yeterli olmadığını vurgulamaktadır. Bu nedenle yüksek yağlı ve yüksek proteinli öğünler için insülin gereksinmesinin belirlenmesine yönelik kanıta dayalı, güvenilir ve pratik bir yöntem gereklidir (104). Özellikle son yıllarda yağ içeriği yüksek diyetlerin popülaritesinin artması ve postprandiyal hipergliseminin diyabetin uzun dönemli komplikasyonlarının gelişiminde risk etmeni olduğu bilinmesiyle birlikte, bu konu daha da önem kazanmıştır (236).

##### **5.4.1. Standart Öğün ve Test Öğünlerinin Enerji ve Makro Besin Ögesi Bileşimleri**

Bu çalışmada standart öğün ve test öğünlerinin enerji ve makro besin ögesi bileşimleri SÖ için 439.8 kkal enerji, 58.6 g (%54) karbonhidrat, 16.9 g (%16) protein, 14.8 g yağ (%30), 8.0 g posa; YYYP öğünleri için 638.5 kkal enerji, 58.2 g (%37) karbonhidrat, 32.4 g (%21) protein, 30.4 g yağ (%42), 8.0 g posa içecek şekilde düzenlenmiştir. Standart öğün ve test öğünlerinin hesaplanan glisemik indeks değerleri 59.1'dir (Tablo 3.2)

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması'nda (TBSA 2010) sağlıklı çocuk ve adölesanların (12-18 yaş) protein alımlarının %11.9-12.9 olduğu (237), Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda yapılan çalışmalarda da bu oranın %15-17 arasında değiştiği bulunmuştur (158, 218). Çocuk ve adölesanlarda günlük protein alımının enerjinin %15-20'si olması önerilmekle birlikte (7), diyetin protein içeriğinin %15'in üzerine çıkarılması durumunda, diyetle yağ alımının %42'lere ve doymuş yağ alımının %16'lara çıktığı görülmektedir (158, 218). Ülkemizin beslenme alışkanlıkları, hasta ve ailelerinin sosyo-ekonomik koşulları ve Tip 1 diyabetli bireylerin besin tüketim



çalışmalarından elde edilen sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, diyetin proteinden gelen oranının enerjinin %17'sinin altında olduğu görülmektedir. Bu nedenle bu çalışmada standart öğüne göre, yüksek yağ ve protein içeren öğünde, öğünün protein içeriği sağlıklı 12-18 yaş grubu çocukların tüketimlerine göre yaklaşık 1.6-1.8 kat, Tip 1 diyabetli bireylerden elde edilen tüketim verilerine göre (%15-17) yaklaşık 1.2-1.3 kat arttırılmış ve protein içeriği %21 olarak hesaplanmıştır. TBSA'da sağlıklı çocuk ve adölesanların yağ alımlarının enerjinin %32,7-34,8 olduğu (237) bulunmuştur ve ISPAD önerilerine göre sağlıklı bir diyetle enerjinin %30-35'i yağlardan oluşmalıdır. Bu nedenle bu çalışmada standart öğünün yağ içeriği %30, yüksek yağ yüksek proteinli öğünün yağ içeriği %42 olacak şekilde düzenlenmiştir. YYYYP öğünlerde doymuş yağ asitleri enerjinin %22,5'ini, tekli doymamış yağ asitleri %13,6'sını, çoklu doymamış yağ asitleri %3,1'ini oluşturmaktadır. Protein ve yağların kan glukozu üzerine etkilerini tam olarak değerlendirebilmek için, öğünlerin karbonhidrat içeriklerinin sabit tutulması zorunluğundan dolayı bulunmamaktadır (sırasıyla 58.6 g ve 58.2 g). Öğünlerin posa içerikleri de sabit tutularak bireylerin günlük tüketimlerine benzer olacak şekilde düzenlenmiştir. Ayrıca öğünlerin bireyler tarafından tüketilebilir olmasına ve günlük yaşamda tükettikleri öğünlere benzer örüntüde besinlerden oluşmasına dikkat edilmiştir.

#### **5.4.2. Standart Öğün ve Test Öğünleri Başlangıç Glukoz Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Tip 1 diyabetli bireylere yönelik uluslararası rehberlerin açlık ve tokluk kan glukozuna yönelik farklı önerileri bulunmaktadır. ISPAD'ın 2018 yılında yayımlanan rehberinde açlık kan glukoz düzeyinin 70-130 mg/dL arasında olması gerektiğini vurgulamaktadır (98). Benzer şekilde ADA adölesanlarda (13-19 yaş) optimal açlık kan glukoz düzeyini 90-130 mg/dL olarak rapor etmektedir (65). Tip 1 diyabetli bireylerde açlık hiperglisemi sık karşılaşılan durumlardan biridir. Genel olarak açlık hiperglisemisinin Şafak fenomeni, Somogyi etkisi ve yetersiz insülin uygulamasına bağlı zayıf kontrol edilen diabetes mellitus olmak üzere üç nedeni olduğu kabul edilmektedir. Özellikle büyüme ve gelişme döneminde büyüme hormonunun hepatik glukoz çıkışında artışa ve dolayısıyla kan glukoz düzeylerinde yükselmeye neden olduğu düşünülmektedir. Açlık hiperglisemisi gün içerisindeki glisemik kontrolü

etkileyerek vasküler komplikasyonlarla ilişkilendirilmektedir (238). Bu çalışmada açlık kan glukoz değeri 70-130 mg/dL arasında olanlar normal aralıkta kabul edilmiştir. Buna göre kapiller ölçümle kan glukoz değerleri SÖ öncesi bireylerin %9,1'inde, YYYP öğünü için %9,1'inde, YYYP-a öğünü için %27,3'ünde, YYYP-b öğünü için %9,1'inde normal aralıkta bulunmuştur (Tablo 4.13). Sürekli glukoz monitorizasyonu ile yapılan ölçümle interstisyel aralıkta glukoz değerleri ise SÖ öncesi bireylerin %18,2'sinde, YYYP öğünü için %9,1'inde, YYYP-a öğünü için %36,4'ünde, YYYP-b öğünü için %27,3'ünde normal aralıkta bulunmuştur (Tablo 4.14). Bu durumda bireylerin çoğunun açlık kan glukoz değeri normal aralığın üzerinde olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın adolesan yaş grubundaki bireylerden oluşuyor olması nedeniyle artan büyüme hormonu salınımına bağlı olarak kan glukozunun artmış olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bireylerin hastaneye gelmiş olmaları ve venöz kan örneklerinin alınması için kateter açılması bireylerde stresi artırarak kan glukozunda artışa neden olmuş olabilir. Çalışma öncesi bireylerin evde yaptıkları kan glukoz izlemlerine göre kapiller açlık kan glukoz ortanca değeri 142 mg/dL olarak bulunmuştur (Veriler bulgularda gösterilmemiştir). Bireylerin rutin sabah açlık glukoz düzeylerine göre çalışma sırasında glukoz değerleri kapiller ölçüm ile %15,1, interstisyel ölçüm ile %10,8 daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca hem kapiller ölçümde hem de interstisyel sıvıda yapılan ölçümde dört kahvaltı öğünü öncesi bireylerin açlık glukoz düzeyleri arasında fark bulunmamış olması, çalışmanın aynı şartlarda yürütülmesi ve öğünlere yanıt olarak glukoz profilindeki değişimin daha iyi kıyaslanabilmesi açısından önem taşımaktadır.

#### **5.4.3. Protein ve Yağların Postprandiyal Glisemik Yanıtta Etkisinin Değerlendirilmesi**

Diyabetli olmayan bireylerde diyetle alınan proteinler amino asitlere ayrıldıktan sonra aminoasit tutulumu için gerekli insülin yanıtını uyarmaktadır. Öglisemiye sürdürebilmek için hem karışık hem de proteinden zengin öğünlerde aminoasitler eşzamanlı olarak glukagon salgılanmasını uyarmakta ve böylelikle hepatik glukoz salınımını ve kan glukoz düzeylerinin düzenlenmesini desteklemektedir. Tip 1 diyabetli bireylerde ise proteinlerin, postprandiyal gliseminin gecikmesine neden olarak insülin gereksinmesini artırıyor olması birkaç mekanizma

ile açıklanmaktadır. Bunlar, glukoz homeostazını etkileyecek hormonları değiştirmesi (öğünden sonra plazma glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve IGF-1 konsantrasyonlarını kanda sürekli olarak artırması ve ghrelini düşürmesi), amino asitlerin glukoneogenez yolu ile glukozla dönüştürülmesidir (6). Proteinlerin postprandiyal glisemi üzerindeki etkisini açıklayan mekanizmalardan biri glukoz homeostazını etkileyen diğer hormonlardır. Diyabetin patofizyolojisinde pankreatik  $\beta$ - hücreleri ve insülin temel rol oynasa da birçok veri glukagonun da bu metabolik bozuklukta rol oynadığını göstermektedir. Diyabetli bireylerde açlık ya da postprandiyal dönemde sıklıkla mutlak veya göreceli (insüline göre) hiperglukagonemi görülmektedir (153).

Yapılan çalışmalar Tip 1 diyabetli bireylerde yüksek proteinli öğünlerin özellikle besin alımını takiben 3-4 saat içerisinde uzun süreli kan glukoz düzeyi artışına yol açtığını ve postprandiyal glisemiye etkilediğini göstermektedir (239, 240). Standart öğün ile 28-57 g arasında ek protein içeren öğünlerin postprandiyal glisemik yanıt üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalar (155, 241, 242) öğünden sonraki 2-5 saatlik süreçte protein alımının glisemik yanıtı ve insülin gereksinmesini artırdığını ortaya koymuştur. Yakın zamanda yapılan diğer bir çalışmada ise  $\geq 75$  g protein alımının kontrol içeceğine (su) kıyasla, postprandiyal geç dönemde (180-300 dk) uzun süreli ve artmış glisemik yanıtı neden olduğu gösterilmiştir. Bu miktarda protein alımının insülin uygulaması olmaksızın tüketilen 20 gram glukozun oluşturduğu geç glisemik yanıtı (3-5 saat) eşdeğer olduğu belirtilmiştir (239). Çalışmalardan (155, 164, 239) elde edilen bu bulgular karışık bir öğünde  $\geq 28$  g ya da  $\geq 75$  g tek başına protein alımının geç postprandiyal dönemde (2-3 saat) ve 5 saate kadar hiperglisemiye yol açtığını göstermektedir. Ancak bunun aksine Borie ve arkadaşlarının (151) yapmış olduğu bir çalışmada HbA1c düzeyi %6-11 arasında olan 29 yetişkin Tip 1 diyabetli bireye karbonhidrat (87 g) ve yağ (46 g) içerikleri aynı olan normal (39 g) ve yüksek proteinli (60 g) test öğünü verilmiştir. Çalışma sonucunda proteinin postprandiyal kan glukoz düzeyi üzerinde etkisi saptanmamıştır, araştırmacılar diyet proteininin insülin hesabına dahil edilmesine gerek olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca ülkemizde Kaya (158) tarafından yapılan çalışmada öğün sonrası 0-240. dakikalar arasında standart öğün (69 g karbonhidrat/17 g yağ/ 23 g protein) ile yüksek proteinli öğün (69 g karbonhidrat/17 g yağ/ 36 g protein) arasında fark olmadığı gösterilmiştir.

Daha önce de belirtildiği gibi, kan glukozunu en hızlı yükselten besin ögesi karbonhidratlar olsa da, öğün sonrası hiperglisemide sadece karbonhidratlar rol oynamamakta, yağ ve protein içeren besinler de postprandiyal uzun dönemde kan glukoz düzeylerini artırmaktadır. Bu nedenle öğün sonrası kan glukoz yanıtını daha iyi gözlemleyebilmek için yürütülen bu çalışmada izlem süresi öğünden sonraki altı saat olarak belirlenmiştir. Tip 1 diyabetli bireylerde yapılan çalışmalar öğündeki yağların kan glukozu üzerine etkisini ortaya koymaktadır (109, 241, 243). Bununla birlikte besin ögelerinin duodenal geçişi kan glukoz düzeyinin temel belirteçlerindedir (110). Yağlar gastrik boşalmanın gecikmesine bağlı olarak ilk saatlerde postprandiyal kan glukozu artışını azaltmakta olup, ilerleyen saatlerde hipergliseminin uzamasına neden olmaktadır (109). Bell ve arkadaşları (110) karbonhidrat içeren bir öğünde yağın doz yanıtını göstererek postprandiyal erken dönemde doza bağlı kan glukozunda azalma ve geç dönemde bunu izleyen artış olduğunu saptamışlardır. Wolpert ve arkadaşları (109) da sabit karbonhidrat ve protein içeren yüksek yağlı öğünden sonra düşük yağlı öğüne göre özellikle öğünden sonraki 4. saatte kan glukoz düzeyinin ve insülin gereksinmesinin arttığını rapor etmişlerdir.

Smart ve arkadaşları (241) öğünde alınan proteinler ile yağların ayrı ayrı ve birlikte tüketildiğinde öğün sonrası kan glukozu üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmada 8-17 yaş arası Tip 1 diyabetli ve insülin infüzyon pompası kullanan 33 çocuk ve adölesan bireye sabit karbonhidrat içerikli (30 gram) düşük yağlı/düşük proteinli (LF/LP), düşük yağlı/yüksek proteinli (LF/HP), yüksek yağlı/düşük proteinli (HF/LP) ve yüksek yağlı/yüksek proteinli (HF/HP) olmak üzere 4 farklı öğün tüketirilmişdir. Düşük yağ ve yüksek yağlı öğünler sırasıyla 4 g ve 35 g yağ içerirken, düşük proteinli ve yüksek proteinli öğünler 5 g ve 40 g protein içermektedir. Yüksek proteinli öğündeki glisemik yanıt düşük proteinli öğüne göre 180. dk'dan sonra, yüksek yağlı öğündeki glisemik yanıt düşük yağlı öğüne göre 210. dk'dan sonra anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yüksek yağlı ve yüksek proteinli öğün sonrası kan glukoz yanıtının ise 180-300. dakikalar arasında diğer öğünlere göre en yüksek olduğu saptanmıştır. Protein ve yağ birlikte tüketildiğinde, öğün sonrası glisemik yanıt üzerinde daha fazla etkisinin olduğu ve böyle öğünlerde insülin uygulaması için çift dalga bolus yönteminin kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle bu çalışmada yüksek yağ yüksek protein içerikli öğünler için

çift dalga bolus yöntemi tercih edilmiştir. Hoogt ve arkadaşları (244) da 4-17 yaş arasındaki sensörlü insülin infüzyon pompası kullanan 22 Tip 1 diyabetli birey üzerinde protein ve yağların öğün sonrası glisemik yanıtın değerlendirilmesini ve karışık öğünlerde insülin ihtiyacının belirlenmesini amaçlayan bir çalışma yürütmüşlerdir. Katılımcılara sabit karbonhidrat içerikli (40 gram) düşük yağ/düşük proteinli (sırasıyla 7,7 g ve 10,6 g) ve yüksek yağ/yüksek proteinli (sırasıyla 15,3 g ve 26,6 g) iki ayrı öğün tüketirilerek öğündeki bireysel karbonhidrat/insülin oranlarına göre insülin uygulanmıştır. Öğün sonrası 10 saat süresince 2 saatlik aralıklarla kapiller kan glukozu ölçümü yapılarak insülin pompasına kaydedilmiştir ve gerektiğinde düzeltme bolusu uygulanmıştır. İki öğün için kullanılan insülin dozunun anlamlı olarak farklılık gösterdiği sonucuna varılmıştır. Çalışma sonunda yüksek yağ/yüksek proteinli öğündeki insülin gereksinmesinin düşük yağ/düşük proteinli öğüne göre %31 oranında arttığını ve her 8 gram protein ile her 4 gram yağ için birer ünite kare dalga bolus şeklinde ek insüline gerek duyulduğunu rapor etmişlerdir. Diyetle alınan 1 gram yağın etkisi, 1 gram proteinin yaptığı etkinin iki katı olarak belirtilmiştir. Çalışmadan elde edilen bulgular protein ve yağdan gelen enerji göz önüne alındığında ek doz insülin hesabının kaloriye göre yapılmasını destekliyor olabilir. Bu çalışmada da SÖ ve YYYYP öğünleri izokalorik öğünler olmamakla birlikte, Pankowska algoritmasına göre iki öğün arasında tamamı protein ve yağdan olmak üzere 200 kkal fark bulunmaktadır. Bu fark öğünlerden sonraki geç dönemde (120-360 dk) meydana gelen iAUC değerlerinin artışından sorumlu olabilir.

Tip 1 diyabetli bireylerde diyetle alınan yağların öğün sonrası kan glukozu üzerine etkisine yönelik yapılan çalışmaların yanı sıra diyetteki yağın türüne yönelik çalışmalar da mevcuttur. Bell ve arkadaşları (245) yağ türünün (tekli doymamış, çoklu doymamış veya doymuş) postprandiyal yanıt bakımından fark yaratmazken, doza bağlı olarak yağın miktarının postprandiyal kan glukoz yanıtında anlamlı farklılığa neden olduğunu saptamışlardır. Sabit karbonhidrat içerikli 0, 20, 40, 60 gram yağ içeren öğün sonrası toplam glukoz yanıtı (0-300 dk iAUC) değişmez iken erken (0-120 dk iAUC) ve geç (120-300 dk iAUC) glukoz yanıtının doza bağlı olarak farklılık gösterdiği bulunmuştur (245). Bunun tam tersi olarak, Bozzetto ve arkadaşlarının (246) insülin pompa tedavisi alan 13 Tip 1 diyabetli birey üzerinde yapmış oldukları çalışmada, sabit karbonhidrat içerikli düşük GI ve yüksek GI'li öğünlerin, yağ ilavesiz,

doymuş yağ asidi (tereyağı) eklenen ve tekli doymamış yağ asidi (zeytinyağı) eklenen 3 farklı öğün sonrası kan glukoz yanıtı 6 saatlik CGM ile değerlendirilmiştir. Yüksek GI'li öğünlerden sonra ilk 3 saat boyunca oluşan glisemik yanıt, düşük GI'li öğünlere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, yüksek GI'li öğünler arasında tekli doymamış yağ asidi eklenen öğünden sonra ilk 3 saat boyunca oluşan kan glukozu yanıtı (AUC) yağsız olan öğüne ve doymuş yağ asidi içeren öğüne kıyasla daha düşük bulunmuştur. Düşük GI'li öğünler arasında 3 durumda da öğün sonrası kan glukozu bakımından anlamlı bir fark meydana gelmemiştir. Karışık bir öğündeki karbonhidratın türü tokluk kan glukozundaki yükselmenin şeklini ve boyutunu etkilemektedir. Ayrıca, yüksek GI'li öğüne tekli doymamış yağ asitlerinin eklenmesi aynı öğünün yağsız tüketildiği duruma veya doymuş yağ asidi eklenmesine göre daha düşük erken postprandiyal glukoz yanıtına neden olmaktadır. Bu nedenle, öğün öncesi uygun insülin dozu hesabı için, karbonhidrat miktarına ek olarak, hem karbonhidrat hem de yağın türünün dikkate alınması gerekmektedir. Doymuş yağ asitlerinin postprandiyal insülin duyarlılığını azalttığına ve gastrik boşalmayı geciktirdiğine dair veriler varılmakla birlikte (109, 245, 246), tekli doymamış yağ asitlerinin postprandial insülin duyarlılığını artırmakta ve GLP-1 salgısını uyarmaktadır. Bu da doymuş ve tekli doymamış yağ asitlerinin postprandiyal glukoz yanıtı üzerindeki olası ters etkilerini açıklamaktadır (246). Bu çalışmada da standart öğünün yağ içeriğinin artırılmasında adolesan bireyler tarafından sıklıkla tercih edilen besinlerden yararlanılmıştır, dolayısıyla yağ içeriği daha çok doymuş yağ asitlerinden (YYYP öğünü doymuş yağ asidi oranı %57,0) oluşmaktadır. Ancak bu çalışmada yağ türüne ilişkin bir karşılaştırma veya değerlendirme yapılmamıştır.

#### **5.4.4. Standart Öğün ve Test Öğünlerinin Postprandiyal Glisemik Yanıtlarının Değerlendirilmesi**

Protein içeriği yüksek olan birçok besinin aynı zamanda yağ içerdiği göz önüne alındığında, yüksek yağ yüksek proteinli beslenmenin öğün sonrası glisemik yanıtı olan etkisini araştıran çok sayıda çalışma yürütülmüştür. Yağ ve protein içeriği yüksek olan öğünler aynı miktarda karbonhidrat içeren düşük yağlı düşük proteinli öğünlere göre önemli ölçüde daha fazla insülin gerektirmektedir. Tip 1 diyabetli 10 yetişkin birey üzerinde yapılan bir çalışmada, Bell ve arkadaşları (247) düşük yağ ve düşük

proteinli öğüne (4 gram yağ, 9 g protein) göre yüksek yağ yüksek proteinli öğün (44 g yağ, 36 g protein) sonrası glisemik yanıtın (iAUC) yaklaşık 2 kat arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada da öğün sonrası 6 saatlik kapiller kan glukoz ölçümü ile elde edilen glisemik yanıt (iAUC) yüksek yağ yüksek proteinli öğünde (5964,3 mg/dL.min) standart öğüne göre (4110,0 mg/dL.min) yaklaşık 1,5 kat daha fazla bulunmuştur ( $p=0,008$ ). İnterstisyel sıvıdaki glukoz yanıtı ise yüksek yağ yüksek proteinli öğünde (6008,3 mg/dL.min) standart öğüne göre (2468,5 mg/dL.min) yaklaşık 2 kat artmıştır ( $p=0,005$ ). Bazı kapalı döngü sistemler, yüksek yağlı yüksek proteinli öğün sonrası artan gereksinmeye göre optimize edilmiş öğün insülin dozu hakkında bilgi verirken, glisemik en yüksek değere ulaştığı zamanındaki farklılıklar konusunda da yardımcı olmaktadır. Tıp 1 diyabetli 15 adölesan üzerinde yapılan bir çalışmada, iki ardışık gün boyunca sabit karbonhidrat içerikli (75 gram) standart öğün ile yüksek yağ yüksek protein içerikli öğünün (36 g yağ, 34 g protein) kan glukoz yanıtına etkisi karşılaştırılmıştır. Öğün insülin dozu, bireylerin karbonhidrat/insülin oranlarına göre hesaplanmıştır ve öğün sonrası 6 saat boyunca sensör ile kan glukoz ölçümü yapılmıştır. Gingras ve arkadaşları (248) öğün sonrası ilk 5 saatte glisemik yanıtta (AUC) farklılık olmadığını, ancak protein ve yağların postprandiyal en yüksek glukoz değerine ulaştığı zamanın 40 dk geciktiğini ve geç glisemik yanıtı (5. saatten sonra) etkilediğini saptamışlardır. Bu çalışmada da erken glisemik yanıtta (0-120 dk iAUC) standart ve yüksek yağ yüksek proteinli öğün arasında farklılık görülmezken, geç glisemik yanıtta (120-360 dk iAUC) hem kapiller hem de interstisyel sıvıdaki ölçümle fark meydana gelmiştir (sırasıyla  $p=0,007$ ,  $p<0,001$ ). Kapiller kan glukoz değerlerine göre tüm öğünlerde (SÖ, YYYP, YYYP-a, YYYP-b) en yüksek glukoz değere ulaşma zamanının 60. dk olduğu görülmektedir (Şekil 4.1). İnterstisyel sıvıdaki glukoz değerlerine göre ise standart öğünde en yüksek glukoz değerine 60. dakikada ulaşılırken, YYYP öğününde 90. dakika olarak görülmektedir (Şekil 4.2). Ancak YYYP öğününde 60., 90. ve 120. dakikalar arasındaki glukoz değerlerinde istatistiksel farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) ve bu dakikalar arasında öğündeki glukoz değerinin en yüksek düzeyde olduğu bulunmuştur. Garcia-Lopez ve arkadaşlarının (164) yaptığı çalışmada da benzer şekilde interstisyel sıvıda standart öğündeki en yüksek glukoz değerine ulaşma zamanı 60. dk iken yüksek yağ yüksek proteinli öğünde 90. dk olarak

bulunmuştur. Bu gecikmenin yağların mide boşalmasını yavaşlatması ve glukozun dolaşımına daha yavaş geçmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Neu ve arkadaşlarının (249) ortalama yaşları 16,8 yıl olan 15 tip 1 diyabetli adolesan üzerinde yürüttükleri çalışmada bireylere iki ardışık gün standart öğün (70 g karbonhidrat, 19 g yağ, 28 g protein) ve yüksek yağ yüksek proteinli öğün (70 g karbonhidrat, 52 g yağ, 110 g protein) vermişlerdir. Öğünlerin karbonhidrat miktarları sabit tutularak öğün insülin dozu bireysel karbonhidrat/insülin oranlarına göre hesaplanmıştır. Öğün sonrası glukoz düzeyleri sensör kullanılarak 12 saat boyunca kaydedilmiştir. Öğün sonrası 12 saat sonunda yüksek yağ ve yüksek protein içerikli öğüne ait AUC değeri standart öğüne kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). İnterstisyel sıvıdaki glukoz düzeyi açısından anlamlı farklılık, öğünden sonraki 4 ila 12 saat arasında gözlenmiştir. Standart öğün sonrası kan glukoz ölçüm değerlerinin %31'i  $<80$  mg/dL iken, %24'ü  $>150$  mg/dL, yüksek yağ ve yüksek protein içerikli öğün sonrası bu oranlar sırasıyla %3 ve %48 olarak bulunmuştur. Garcia-Lopez ve arkadaşlarının (164) 17 Tip 1 diyabetli ile yürüttükleri başka bir çalışmada, düşük yağ/düşük protein ve yüksek yağ/yüksek protein içeren öğünleri izleyen 180 dakika boyunca kan glukoz yanıtını gözlemlemiştir. Öğün sonrası sırasıyla %84,4 ve %93,1 olacak şekilde bireylerin çoğunun kan glukoz değerinin normoglisemik aralıkta (70-180 mg/dL) olduğu bildirilmiştir. Ancak öğün sonrası 3 saatlik izlemin protein ve yağların etkisinin gözlemleyebilmek için yeterli olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle bu çalışmada öğün sonrası 6 saat izlem yapılmıştır. İnterstisyel sıvıda ölçülen değerlere göre 360. dakikada SÖ, YYYP-a ve YYYP-b öğünlerinde bireylerin hiçbirinin glukoz değeri  $>180$  mg/dL saptanmaz iken, YYYP öğünü sonrası bireylerin %45,45'inin glukoz değeri 180 mg/dL üzerinde bulunmuştur (Tablo 4.14). Bu durum, YYYP öğünü sonrası 6. saatte halen glukoz düzeyinin yüksek seyrettiğini göstermektedir. Bireylerin test öğünlerinden sonraki 6 saat süre ile ölçülen en düşük glukoz düzeyleri değerlendirildiğinde ise, kapiller ölçüme göre sırasıyla en düşük glukoz düzeyinin ortancası standart öğünde 83 mg/dL, YYYP-b öğününde 118 mg/dL, YYYP öğününde 143 mg/dL, YYYP-a öğününde 148 mg/dL olarak bulunmuştur ( $p=0,003$ ). İnterstisyel sıvıdaki ölçümlere göre de standart öğünde 77 mg/dL, YYYP-b öğününde 80 mg/dL, YYYP-a öğününde 112 mg/dL, YYYP-a öğününde 133 mg/dL olarak saptanmıştır ( $p=0,007$ ). Yüksek yağlı yüksek proteinli



öğünden sonraki en düşük glukoz yanıtının standart öğüne kıyasla yüksek bulunması protein ve yağların glisemik yanıtta artışa neden olduğunu düşündürmektedir.

#### **5.4.5. Yüksek Yağlı Yüksek Proteinli Öğünlerde Yağ Sayımı ve Yağ-Protein Sayımının Postprandiyal Glisemik Yanıtta Etkisinin Değerlendirilmesi**

Karışık öğünler için geleneksel karbonhidrat sayımına dayalı normal bolus uygulamasının, öğün sonrası en uygun glukoz düzeylerine ulaşmada başarısız olduğu bilinmektedir. Literatürde öğünde alınan protein ve yağlar için uygun insülin dozunu belirlemeye yönelik uygulanan birkaç yöntem bulunmakla birlikte, öğündeki insülin dozu ve uygulama zamanı konusunda net bir görüş birliği bulunmamaktadır. İnsülin pompası kullanan Tip 1 diyabetli bireylerde insülin uygulama modeli, insülin gereksinimlerine daha iyi yanıt verecek şekilde ayarlanabilmektedir. Öğün için gerek duyulan bolus, standart bolus (tüm dozun 5 dk içinde verildiği), kare dalga bolus (verilecek dozun seçilen saatler içerisinde sabit bir hızda verildiği) ve çift dalga bolus (dozun bir kısmının hemen, geri kalanının yayma bolus şeklinde verildiği) şeklinde uygulanabilmektedir. Bununla birlikte, her bolus uygulaması öğünden sonra kan glukozundaki hızlı artışı kontrol edememektedir (250). Chase ve arkadaşları (250) yağ ve/veya protein içeriği yüksek öğünlerde insülin dozunu artırmadan çift dalga bolusun kullanımını (%70'i normal, %30'u 3 saat yayma) önermektedir. Ancak Kordonouri ve arkadaşlarının (251) yürüttükleri çalışmada, yağ ve protein için ek doz hesaplamaksızın çift dalga bolus uygulamasının postprandiyal optimal glisemiye sağlamada yeterli olmadığı gösterilmiştir. Karbonhidrat sayımı ve ek olarak yağ-protein sayımının kan glukozu üzerine etkisinin araştırıldığı bu çalışmada, 6-21 yaş arası 42 Tip 1 diyabetli bireye standardize edilmiş test öğünü (%50 karbonhidrat, %34 yağ, %16 protein) 4 farklı gün olacak şekilde tüketirilmişdir. 1) Karbonhidrat sayımına göre normal bolus, 2) Karbonhidrat sayımına göre çift dalga bolus (%70'i normal, %30'u 2 saat yayma), 3) Karbonhidrat sayımına ek yağ protein sayımına göre normal bolus, 4) Karbonhidrat sayımına ek yağ protein sayımına göre çift dalga bolus (Pankowska algoritmasına göre) olacak şekilde öğünlere insülin uygulaması yapılmıştır. Bireylerin kan glukozu CGMS ile 6 saat boyunca kaydedilmiştir. Kordonouri ve arkadaşlarının (251) yürüttüğü çalışmada karışık öğünlerde

karbonhidrat sayımına göre normal bolus uygulamasının optimal öğün sonrası glisemiye sağlamada yetersiz olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kan glukoz değerleri öğün sonrası 3-6 saatlik süreçte karbonhidrat sayımına ek olarak yağ-protein sayımı uygulandığında anlamlı olarak düşük bulunmuş ( $p < 0.05$ ), öğün sonrası 6 saatlik postprandiyal glisemik yanıtın (AUC) insülin bolus türünden bağımsız olarak karbonhidrat sayımına ek olarak yağ-protein sayımı uygulandığında istatistiksel açıdan anlamlı şekilde düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Benzer şekilde Lee ve arkadaşları (252) ile Carstensen ve arkadaşları (253) da Tip 1 diyabetli bireylerde protein ve yağ içeriği yüksek öğünlerde normal bolus uygulaması ile yağ-protein sayımı yapılarak çift dalga bolus uygulamasının kan glukoz yanıtına etkisini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar yağ-protein sayımı yapılarak çift dalga bolus uygulamasının karbonhidrat sayımı yapılan normal bolus uygulamasına göre öğün sonrası daha düşük glisemik yanıtı neden olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak yağ-protein sayımı yapılan (çift dalga bolus şeklinde) yüksek yağlı yüksek proteinli öğündeki glisemik yanıt hem erken (interstisyel glukoz 0-120 dk iAUC değeri YYYP = 2812,5; YYYP-b = 975) hem de geç dönemde (interstisyel glukoz 120-360 dk iAUC değeri YYYP = 2575; YYYP-b = 378,9) yalnızca karbonhidrat sayımı yapılan yüksek yağlı yüksek proteinli öğündeki glisemik yanıtı göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Pankowska ve arkadaşları (111) pediatrik hastalarda insülin pompası kullanan 499 bireyde kare dalga bolus ve çift dalga bolus uygulamalarının metabolik kontrol (HbA1c) üzerine etkisini ve uyumunu değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar yağ ve protein sayımı için Pankowska algoritmasına göre insülin doz ayarlamasının günün herhangi bir öğününde uygulanabileceğini ve daha iyi bir glisemik kontrol sağlanacağını belirtmektedirler. Araştırmacılar tarafından önerilen algoritmanın genç bireylerde karbonhidrat sayımı ile kombinasyonunun ve uygun dozda çift dalga bolus uygulamasının karışık öğünlerden sonra glisemik kontrolün sağlanmasına yardımcı olduğu, günde en az iki kez bu yöntemle insülin uygulayan bireylerin bu stratejiyi uygulamayan bireylere göre daha iyi HbA1c değerlerinin daha iyi olduğu vurgulanmaktadır. Kaya'nın (158) Tip 1 diyabetli 16-18 yaş arası 30 adölesanda yapmış olduğu çalışmada ise, yüksek yağ yüksek protein içerikli yalnızca karbonhidrat sayımı yapılan öğün ile karbonhidrat sayımına ek olarak Pankowska algoritmasına

göre normal bolus şeklinde yağ-protein sayımı yapılan öğünde geç glisemik yanıt (120-240 dk AUC) arasındaki farkın anlamlı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada farklı öğünlere farklı insülin hesaplama yöntemlerinin etkisine bakılmıştır. Ancak bu öğünlerin tümünde standart bolus veya çift dalga bolus uygulanmamıştır. Bu nedenle farklı insülin hesaplama yöntemlerinin standart bolus veya çift dalga bolus karşılaştırması yapılamamıştır. Standart öğünde ve YYYYP öğünlerinde tek başına kare dalga bolus uygulansaydı hiperglisemi, yağ (YYYYP-a) ve yağ-protein (YYYYP-b) sayımı yapılan öğünlerde standart bolus uygulansaydı hipoglisemi gelişebilirdi.

Yağ içeriği yüksek öğünlerde mide boşalmasındaki gecikmeye bağlı olarak insülinin sonradan verilmesi gerektiği düşünülmektedir. Gecikmiş hiperglisemilerin önlenmesi için toplam insülinin %60-70 kadarının önden gönderilmesi en ideal oranlar olarak belirlenmiştir. Lopez ve arkadaşlarının (254) CSII alan Tip 1 diyabetli çocuklarda yüksek yağlı ve yüksek protein içeren öğünler için bolus gönderme oranlarını değerlendirdikleri bir çalışmada, insülinin en az %60 kadarının önden gönderilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır. Bell ve arkadaşlarının yayımladıkları bir derlemede de (157), 40 g ve üzerinde yağ içeren öğünler için başlangıç olarak %35 kadar doz artışı yapılması önerilmekte olup insülin pompa tedavisi alan kişilerde bu insülinin %50'sinin bolus şeklinde, %50'sinin 2-2,5 saate yayılması önerilmektedir. Ancak kan glukoz izlemi yapılarak oranlar ve saatlerin kişiye özgü ayarlanması gerektiği de vurgulanmaktadır. ISPAD'a göre ise (7); yüksek yağlı ve yüksek protein içeren öğünlerde geleneksel bir yaklaşım olarak başlangıç için %15-20 doz artışına gerek olduğu belirtilmektedir. Bu çalışma da YYYYP-a öğününde %9,87, YYYYP-b öğününde %19,75 oranında doz artışı yapılmıştır (Veriler tabloda yer almamaktadır). YYYYP-b öğününde yapılan artışın ISPAD önerilerine benzer olduğu görülmektedir. Literatürde yüksek yağ yüksek protein içerikli öğünler için insülin gereksinmesinin hesaplanmasında insülin dozunun yüzde (%) olarak artırılması ve yağ-protein sayımı yapılmasına yönelik uygulamalar mevcuttur. Bu çalışmada olduğu gibi yağ sayımı ve yağ-protein sayımını karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda YYYYP öğünü sonrası kapiller kan glukoz değerlerinin SÖ'ne göre 300. dakikadan izlem sonuna kadar (interstisyel sıvıda 210. dakika) anlamlı şekilde daha yüksek seyrettiği bulunmuştur (p=0,002). Bireylerin öğündeki insülin gereksinmesi SÖ ve YYYYP öğünü için karbonhidrat sayımı yöntemine göre

belirlenmiştir. YYYYP-a ve YYYYP-b öğünlerinde ise karbonhidrat sayımına ek doz uygulanmıştır. YYYYP-a öğünü için ek doz hesaplama yöntemi yağ sayımı ve ilk 15 gram yağdan sonra her 15 g yağ için 1 ünite insülin uygulamasıdır. YYYYP-b öğünü için ek doz insülin hesaplama yöntemi yağ-protein sayımı ve uyarlanmış Pankowska algoritması kullanılarak ilk 200 kkal'den sonra protein ve yağdan gelen her 100 kkal için 1 ünite ek insülin dozu uygulamasıdır. Pankowska algoritmasına göre yağ ve/veya proteinden her 100 kkal'lik birim 1 yağ-protein ünitesi (FPU) olarak hesaplanmaktadır. Karbonhidrat sayımı ile hesaplanan normal bolusa ek olarak 1 FPU için 3 saat, 2 FPU için 4 saat, 3 FPU için 5 saat, 3'ten fazla FPU için 8 saate kadar yayma bolusu uygulanmaktadır (112). YYYYP-a öğününün yağ içeriği 30 gram olduğundan, ek doz olarak 1 IU hızlı etkisi insülin uygulaması yapılmıştır. YYYYP-b öğününün protein ve yağdan gelen kalori miktarı 400 kkal olduğundan, ek doz olarak 2 IU hızlı etkili insülin uygulanmıştır. Karbonhidrat sayımına göre uygulanan insülin dozu normal bolus, yağ ve/veya proteine göre ek olarak uygulanan insülin ise 4 saat kare dalga bolus şeklinde gönderilmiştir. YYYYP öğününe yağ-protein sayımına göre 4 saat kare dalga bolus olacak şekilde ek doz insülin verildiğinde (YYYYP-b) 240. dakikadan sonra (interstisyel sıvıda 150. dakika) kan glukoz değerinin anlamlı şekilde düştüğü saptanmıştır (p=0,003). Bu durumda, hem yağ hem de yağ protein sayımı ile kare dalga bolus uygulamasının erken dönemde hem SÖ hem de YYYYP öğünlerinde karbonhidrat sayımı ile normal bolus uygulamasında görülen doruğu aşağı çektiği söylenebilir. Bununla birlikte geç dönemdeki hiperglisemik yanıtı standart öğüne en çok benzeten uygulamanın yağ-protein sayımı olduğu görülmektedir.

Standart öğün ve test öğünlerinin öğün sonrası kapiller kan glukoz değerlerindeki artışın 120. dakikada benzer olduğu ve 360. dakikada farklılık gösterdiği saptanmıştır. Öğün başlangıcı ve öğünden sonraki 360. dakika arasındaki farka bakıldığında SÖ'deki artış (-41 mg/dL) YYYYP (-3 mg/dL) ve YYYYP-a (-12 mg/dL) öğünlerine kıyasla anlamlı olarak daha düşüktür. YYYYP-a öğünündeki kan glukoz düzeyi artışı (-12 mg/dL) YYYYP öğününe (-3 mg/dL) göre anlamlı olarak daha düşük iken SÖ (-41 mg/dL) ve YYYYP-b (-64 mg/dL) öğününe göre daha fazla bulunmuştur (p<0,001). İnterstisyel sıvıdaki ölçüme göre ise, öğünden sonraki 120. dakikada YYYYP öğünündeki glukoz artışının (49 mg/dL), YYYYP-a (19 mg/dL) ve YYYYP-b (8 mg/dL) öğünlerine göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır

( $p=0,039$ ). 360. dakikada ise öğün başlangıcına göre glukoz düzeyindeki artışın YYYYP öğününe (-6 mg/dL) göre, SÖ'de (-40 mg/dL) ve YYYYP-b öğününde (-60 mg/dL) daha düşük olduğu bulunmuştur ( $p=0,003$ ). Gingras ve arkadaşları (248) 15 Tip 1 diyabetli birey üzerinde yaptıkları çalışmada öğünden sonraki glukoz düzeylerinin standart öğünde hızlı artış, protein ve yağdan zengin öğünde ise daha yavaş artış ve sonrasında daha yavaş düşüş gösterdiğini bildirmektedirler. Bu çalışmada 120. dakikada standart öğünle yüksek yağlı yüksek proteinli öğünlerde glukoz düzeyindeki artışın benzer olduğu ve yukarıda belirtildiği gibi yağ sayımı ve yağ-protein sayımı ile bu artışın aşağı çekilebildiği, yüksek yağ yüksek proteinli öğünlerde geç dönemdeki hiperglisemik yanıtın yağ-protein sayımı ile daha iyi kontrol edilebildiği gösterilmiştir.

Bireylerin öğün sonrası kapiller en yüksek kan glukoz yanıtları değerlendirildiğinde, standart öğünün (259 mg/dL) YYYYP-b (237 mg/dL) öğününe göre daha yüksek seyrettiği ancak aradaki farkın anlamlı olmadığı ( $p=0,114$ ), interstisyel sıvıda ise YYYYP öğününün (241 mg/dL) YYYYP-b öğününe (174 mg/dL) göre daha yüksek seyrettiği ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p=0,002$ ). Bu durum yağ ve protein için yapılan ek doz insülinin glukoz düzeyindeki yükselmeyi engellediği şeklinde yorumlanabilir. Benzer şekilde Kordonouri ve arkadaşları (251) ile Pankowska ve arkadaşları da (113) yüksek yağlı yüksek proteinli öğünden sonra yalnızca karbonhidrat sayımı yapılan öğündeki en yüksek glukoz değerinin ek olarak yağ-protein sayımı yapılan öğündekine göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu bulmuşlardır.

#### **5.4.6. Standart Öğün ve Test Öğünlerinin Rölatif Glisemik İndekslerinin Değerlendirilmesi**

Glisemik indeks (GI), aynı birey tarafından tüketilen ve 50 gram sindirilebilir karbonhidrat içeren bir test besininin 2 saat içerisinde oluşturduğu kan glukoz artış alanının, aynı miktarda sindirilebilir karbonhidrat içeren referans bir besinin (beyaz ekmek veya glukoz) oluşturduğu kan glukoz artış alanına oranıdır. Bununla birlikte, besinin sindirim hızının, gözlenen glisemik yanıtın temel belirleyicisi olduğu bilinmektedir (255, 256). Ancak glisemik yanıt, sadece glukozun sindirim hızıyla belirlenmez, aynı zamanda üretilen endojen glukoz ve dokular tarafından alınan glukoz da bağlıdır. Bu nedenle, nişastalı bir besinin glisemik yanıtı emilime bağlı

olarak her zaman sistemik dolaşımdaki glukoz artışı ile ilişkili değildir (257). Bir besindeki karbonhidrat miktarı ve türü, besini hazırlama ve pişirme yöntemi, mide boşalma hızı, posa, yağ ve protein içeriği gibi birçok etmen glisemik yanıtı etkilemektedir. Karbonhidratın hem miktarı hem de türü yemek sonrası kan glukoz düzeyini etkilemektedir (258). Ancak karışık bir öğün olarak tüketildiğinde besinlerin tek tek hesaplanan glisemik indeks değerlerinin tahmin etme gücü kaybaldığı için glisemik indeks kavramının öğünler için klinikte bir yararının olmadığı tartışılmaktadır (185, 255). Bu nedenle karışık öğünlerin glisemik indeksinin doğru şekilde tahmin edilmesi önemlidir (259). Sağlıklı bireylerde karbonhidrat içeren bir besine protein ve yağ eklemenin, toplam glisemik indeksi düşürdüğü bilinmektedir. Sağlıklı bireylerde yağlar ve proteinler mide boşalmasını geciktirerek glukoz emilimini yavaşlatmakta ve GIP ile birlikte GLP-1 salınımını artırarak insülin salgılanmasını uyarılmaktadır (260). Fakat yağ ve proteinin kan glukozunu düşürücü etkisi diyabetli bireylerde zayıftır veya kaybolmuştur (261).

Bu çalışmada standart öğün referans kabul edilerek (glisemik indeksi 100), öğünlerin oluşturduğu AUC değerlerine göre, diğer test öğünlerinin 0-120. dk, 120-360. dk ve 0-360. dk'daki rölatif glisemik indeks değerleri hesaplanmıştır. Besinlerin glisemik indekslerinin değerlendirilmesinde glukozun kullanımı 2 saat olarak düşünüldüğünde 30 dakikalık aralıklarla 2 saatlik AUC değerleri hesaplanmaktadır. Ancak diyabetli bireylerde öğün sonrası glukoz artışının tamamını ifade etmede 2 saatin yetersiz kalabileceği Pi-Sunyer'in yürüttüğü bir çalışmada (186) gösterilmiş olduğundan, yapılan bu çalışmada 6 saatlik değerlendirme yapılmıştır. Hem kapiller kanda hem de interstisyel sıvıdaki ölçümle erken dönemde (0-120. dk) YYYYP öğününün rölatif glisemik indeksi ile SÖ arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. 120-360. dakikalar arasında standart öğün ve test öğünlerinin rölatif glisemik indekslerine bakıldığında, hem kapiller göre hem de interstisyel sıvıdaki ölçümle elde edilen değerlere göre YYYYP öğününün rölatif glisemik indeks değeri SÖ'ye göre anlamlı şekilde yüksek, YYYYP-b öğününün rölatif glisemik indeksi SÖ'ye benzer bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Öğün sonrası 6 saatlik süreçte de hem kapiller kanda hem de interstisyel sıvıda SÖ ve YYYYP-b öğünlerinin rölatif glisemik indeksi benzerdir (sırasıyla  $p=0,02$  ve  $p<0,001$ ). Elde edilen bu bulgular yüksek yağ ve yüksek protein içeren öğünlerin diyabetli bireylerde kan glukoz yanıtını artırıcı etkisini desteklediği

gibi insülin rejiminin yönetiminde yağ-protein sayımının glisemik yanıtı düzenlemede en iyi yöntem olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca insülin, dokularca alınan başka bir deyişle dolaşımdan tüketilen glukoz düzeyini etkileyeceğinden glisemik indeksi etkilemesi beklenmektedir.

#### **5.4.7. Test Diyetlerinin Hipoglisemi Gelişimi Açısından Değerlendirilmesi**

Pankowska algoritması öğün insülin dozunun hesaplanmasında tüm makro besin öğelerini içeren bir yöntemdir, ancak literatürde sıklıkla hipoglisemi riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir (251, 262). Lopez ve arkadaşlarının (262) yüksek yağlı veya yüksek protein içeren öğünlerde Pankowska algoritması, Besin İnsülin indeksi (FII) ve sadece karbonhidrat sayımı ile insülin doz hesaplamasını karşılaştırdığı bir çalışmada, 33 Tip 1 diyabetli çocuğun öğün sonrası 5 saat boyunca CGM ile glukoz izlemi yapılmıştır. Pankowska algoritmasına göre insülin uygulanan öğünlerde postprandiyal hiperglisemi azalmış olup postprandiyal hipoglisemi sıklığında diğer yöntemlere göre ciddi artış gözlenmiştir. Kordonouri ve arkadaşlarının (251) karbonhidrat sayımı ve ek olarak yağ-protein sayımının kan glukozu üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada da yalnızca karbonhidrat sayımı yapılan öğünlere kıyasla yağ protein sayımı yapılan öğünlerde, hipoglisemi sıklığı (sırasıyla %9,5 ve %35,7,  $p<0.001$ ) artmıştır. Araştırmacılar klinikteki pratiklerine dayanarak yağ protein sayımı uygulanan karışık öğünlerden 6 saat kadar önce bazal insülin dozunu azaltmanın postprandiyal hipoglisemi riskini azaltmak açısından yararlı olabileceğini belirtmektedirler. Blazik ve Pankowska (263) ise karbonhidrat sayımı ve yağ protein sayımı yöntemini kullanarak yürüttükleri bir çalışmada ( $n=48$ ), hem geliştirdikleri yazılımla yağ protein sayımına göre insülin dozu hesaplayan (A) hem de besin içeriklerinin bulunduğu tablolardan Pankowska algoritmasına göre elle insülin dozu hesaplayan grupta (B) birer bireyde şiddetli hipoglisemi meydana geldiğini belirtmişlerdir. Ayrıca Pankowska algoritmasının uygulandığı diğer çalışmalarda yağ-protein sayımı yaparken, teorikte belirtilen bazal insülin dozunun altında (toplam insülin dozunun yaklaşık %30'u) bazal insülin uyguladıklarını belirtmektedirler (111, 113). Bu çalışmada ise standart öğündeki olağan yağ-protein miktarının üzerindeki yağ-protein miktarı için insülin uygulanarak, uyarlanmış Pankowska yöntemi

kullanılmıştır ve hipoglisemi görülme oranı %9,1 olarak bulunmuştur. Bu öğündeki hipoglisemi sıklığı YYYYP öğününden farksız olup, standart öğününe göre düşüktür.

Hoogt ve arkadaşlarının (244) 4-17 yaş arasındaki sensörlü insülin infüzyon pompası kullanan 22 Tip 1 diyabetli birey üzerinde protein ve yağların öğün sonrası glisemik yanıtın değerlendirilmesini amaçladıkları çalışmada, katılımcılara sabit karbonhidrat içerikli (40 gram) düşük yağ/düşük proteinli (sırasıyla 7,7 g ve 10,6 g) ve yüksek yağ/yüksek proteinli (sırasıyla 15,3 g ve 26,6 g) iki ayrı öğün tükettiler ve öğündeki bireysel karbonhidrat/insülin oranlarına göre insülin uygulanmıştır. İzlemede düşük yağ/düşük proteinli öğün sonrası hipoglisemi görülme oranı (%32) yüksek yağ/yüksek proteinli öğüne göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Neu ve arkadaşları da (249) 15 Tip 1 diyabetli adölesan üzerinde yürüttükleri çalışmada bireylere iki ardışık gün standart öğün (70 g karbonhidrat, 19 g yağ, 28 g protein) ve yüksek yağ yüksek proteinli öğün (70 g karbonhidrat, 52 g yağ, 110 g protein) vermişlerdir. Öğün insülin dozu bireysel karbonhidrat/insülin oranlarına göre uygulanmıştır ve hipoglisemi görülme oranı standart öğünde %60 iken yüksek yağ yüksek proteinli öğünde hipoglisemi yaşanmamıştır. Bu durum postprandiyal dönemde protein ve yağların kan glukozunu arttırmasına bağlı olabilir. Literatürdekine benzer şekilde, bu çalışmada da diğer öğünlere göre standart öğünde hipoglisemi görülme oranı (%18,2) daha yüksek bulunmuştur. Bu durum protein ve yağların hipoglisemiye karşı koruyucu etkisini göstermekle birlikte, çalışmada yer alan bireylerin genelde yüksek yağ ve protein içerikli besin tüketimine bağlı olarak yağ ve protein içeriği düşük öğün için K/İ oranının ve insülin dozlarının fazla gelmesinden kaynaklanıyor olabilir.

### **5.5. Standart ve Yüksek Yağ Yüksek Proteinli Öğün Sonrası Plazma Glukagon, GLP-1 ve Serbest Yağ Asidi Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Diyette yer alan protein ve yağlar öğündeki insülin dozunu hesaplamada kullanılan karbonhidrat odaklı sistemde sıklıkla gözden kaçan makro besin öğeleridir. Öğündeki protein ve yağ içeriğinin artması ile glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve IGF-1 gibi bazı hormonların salınımıyla kan glukozunun yavaş ve sürekli bir şekilde arttığı öne sürülmektedir. Diyetle alınan karbonhidrat hızla emilmekte ve kan



glukoz düzeyini hızla arttırmaktadır. Diyetle alınan proteinler, amino asitlere ayrışarak glukoneogenez yoluyla glukozla dönüştürülmekte ve glukagon, kortizol, büyüme hormonu, IGF-1 ve ghrelin gibi birçok hormonun salınımına etki ederek kan glukoz düzeylerinde gecikmeli ve daha fazla bir artışa yol açtığı düşünülmektedir. Diyetle alınan yağlar ise bir dizi mekanizma ile gecikmiş glisemik yanıtı neden olmaktadır. Serbest yağ asitleri, peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptörleri (pPARs) ve serbest yağ asidi reseptörlerini etkileyerek insüline karşı hücrel yanıtı azaltmakta ve insülin direncinde artışa neden olmaktadır. Ayrıca yağlar; glukagon, GLP-1, gastrik inhibitör polipeptit ve ghrelin dahil olmak üzere kan glukozunun düzenlenmesinde rol oynayan diğer hormonları da etkilemektedir. Yağdaki triaçilgliseroller, gliserole metabolize olarak glukoneogenez için kullanılmaktadır. Ayrıca öğünün yağ içeriğinin artırılması gastrik boşalmanın gecikmesine de neden olmaktadır. Klinik uygulamada CGM sistemleri, besin ögesi içeriği farklı öğünlerin glisemik yanıtı etkilerini ortaya koymakta, ancak altta yatan mekanizmalar net olarak bilinmemektedir (145). Bu çalışmada da, yüksek yağ yüksek protein içerikli öğünün glisemik yanıtı etkisinde glukagon, GLP-1 ve SYA'nın rolü olup olmadığını değerlendirmek amacıyla standart öğün ile yüksek yağ yüksek proteinli öğünlerin başlangıcında ve öğün sonrası 30., 60., 90., 120, 240. ve 360. dakikalarındaki plazma düzeyleri analiz edilmiştir.

### **5.5.1. Standart ve Yüksek Yağ Yüksek Proteinli Öğün Sonrası Plazma Glukagon Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Diyabetin patofizyolojisinde pankreatik  $\beta$ -hücreleri ve insülin temel rol oynasa da, birçok veri glukagonun da bu metabolik bozuklukta rolü olduğunu göstermektedir. Diyabetli bireylerde açlık ya da postprandiyal dönemde sıklıkla mutlak veya göreceli (insüline göre) hiperglukagonemi görülmektedir (153). Altta yatan mekanizma tam olarak bilinmese de,  $\alpha$ -hücrelerinin yüksek glukoz düzeylerine duyarsız olduğu düşünülmektedir. Diyetle alınan yağların da glukagon salgılanmasını uyardığına yönelik çalışmalar bulunmakla birlikte arjinin, alanin ve glutaminin glukagon sekresyonunun potansiyel uyarıcıları olduğu bilinmektedir (264).

Usami ve arkadaşları (265), normal ratlarda makro besin öğeleri açısından dengeli öğün sonrası ve protein içeriği yüksek öğün sonrası glukagon yanıtını değerlendirdikleri çalışmada her iki öğünde glukagon yanıtı açısından farklılık

gözlememişlerdir. Wikarek ve arkadaşları (266) ise normal vücut ağırlığına sahip sağlıklı bireylerde standart öğüne göre protein içeriği yüksek ve yağ içeriği yüksek öğünlerden sonra plazma glukagon düzeyinin ve öğün sonrası toplam glukagon yanıtının (AUC) farklılık göstermediğini belirtmişlerdir.

Brown ve arkadaşlarının (153) tanıdan itibaren ilk 1 yılda öğünden sonra glukagon düzeyinin değişimini incelemek amacıyla Tip 1 diyabetli bireylerde yürüttüğü (ortalama yaşları  $9,4 \pm 4,6$  yıl,  $n=23$ ) çalışmada, bireylere karışık öğün olarak enerjinin %45,5'i karbonhidrat, %22'si protein, %32,5'si yağdan oluşan içecekten 7 ml/kg verilmiştir. Glukagon düzeyinin değişiminin incelendiği çalışmada, açlık glukagon düzeylerinin %15 oranında arttığını ancak hala normal aralıkta olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte çalışmada tanıdan 1 yıl sonra C peptit düzeylerinin %45 azaldığı ve öğün sonrası glukagon sekresyon yanıtının %37 oranında arttığı gösterilmiştir. Fredheim ve arkadaşları da (267) Tip 1 diyabetli bireylerde tanıdan 5 yıl sonra öğün sonrası glukagon yanıtının %160 oranında arttığını rapor etmişlerdir. Pankowska ve arkadaşları (113) 24 Tip 1 diyabetli bireyde pizza tüketilen öğün (46,8 g karbonhidrat, 33,1 g yağ, 25,4 g protein) sonrası kan glukoz yanıtını ve glukagon sekresyonunu değerlendirmişlerdir. Karbonhidrat sayımı ve yağ protein sayımı grupları arasında öğün sonrası kan glukoz yanıtının farklılık gösterdiğini, ancak glukagon yanıtının farklılık göstermediğini bulmuşlardır. Literatürde Tip 1 diyabetli bireylerde farklı makro besin ögesi içeriklerine sahip öğün sonrası glukagon yanıtını değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada bireylerin açlık glukagon düzeylerinin normal aralıkta olduğu bulunmuştur. Ayrıca YYYYP öğün sonrası SÖ'ne göre 120. dakikada plazma glukagon düzeyinde artış olduğu, ancak aradaki farkın anlamlı olmadığı, genel olarak SÖ ve YYYYP öğünü sonrası plazma glukagon düzeyleri ve toplam glukagon yanıtları (AUC) açısından farklılık olmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.22). Buna göre YYYYP öğünü sonra kan glukoz yanıtındaki artıştan glukagonun sorumlu olmadığı veya öğünün yağ ve protein içeriğinin yeterince yüksek olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca öğünlerin plazma glukagon düzeyleri açısından farklılığa neden olup olmadığını ortaya çıkarmak için daha çok olguya gereksinim duyulabilir.

### 5.5.2. Standart ve Yüksek Yağ Yüksek Proteinli Öğün Sonrası Plazma GLP-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

GLP-1 en önemli biyoaktif peptitlerden biridir. İleumda L-hücrelerinden, yemeklerden sonra, besin öğelerine yanıt olarak salgılanarak potansiyel etkisini pankreas beta hücresinde göstermektedir. Glukozla uyarılan insülin salınımının ve pankreatik beta hücre büyümesinin artışına neden olmaktadır (268, 269). Ayrıca alfa hücresinde glukoz bağımlı glukagon salınımını baskılamaktadır (269, 270). GLP-1 analogları özellikle Tip 2 diyabette kullanılan inkretin bazlı tedavi ajanıdır. İnsülin salınımında artış, glukagon salınımında baskılanma, tokluk hissinde artma, mide boşalmasında yavaşlama ve HbA1c düzeylerinde düşme gibi çok sayıda klinik yararının olduğu gösterilmiştir (269).

Glukoz, GLP-1 salınımının iyi bilinen bir uyarıcısıdır ve invitro enteroendokrin hücre serileri, in vivo fare modelleri ve insanda GLP-1 salınımına neden olduğu gösterilmiştir. Bunun dışında whey proteini, et proteini hidrolizatları ve L-glutaminin de GLP-1 salınımını uyardığı gösterilmiştir. Yağların da GLP-1 salınımını güçlü bir şekilde uyardığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda tekli doymamış yağ asitlerinin doymuş yağ asitlerine göre GLP-1 salınımını daha çok uyardığı gösterilmiştir (271-273). Richards ve arkadaşlarının (274) kemirgenlerde yaptığı bir çalışmada da kronik yüksek yağlı ve yüksek şeker içerikli beslenmenin, besin ögesi uyarıcılı GLP-1 salınımını azalttığı gösterilmiştir. Batı tarzı beslenme yüksek yağ ve şeker içerikli olmakla birlikte, GLP-1 salınımı üzerindeki uzun dönem etkileri bilinmemektedir. Vilsbol ve arkadaşlarının (275) 8 Tip 1 diyabetli ve 8 sağlıklı birey ile yürüttüğü çalışmada aynı besinlerden oluşan küçük (260 kkal) ve büyük öğünden (520 kkal) sonra plazmada GLP-1 düzeylerine bakılmıştır. Sağlıklı bireylere göre Tip 1 diyabetli bireylerde açlık durumunda aktif GLP-1 düzeyleri sağlıklı bireylere göre düşük bulunmuştur. Her iki grupta da küçük öğüne göre büyük öğünde hem erken (0-30 dk) hem de geç dönemde (30-180 dk) GLP-1 yanıtının arttığı belirtilmektedir. Büyük öğün bağırsakta GLP-1 üreten L hücrelerinin daha fazla uyarana maruz kalmasına neden olduğundan GLP-1 salınımının artmış olması normal olarak değerlendirilmiştir. Tip 1 diyabetli bireylerde öğünün yağ içeriğinin GLP-1 düzeylerine etkisini değerlendiren tek çalışma Lodefalk ve arkadaşları (276) tarafından yürütülmüştür. Tip 1 diyabetli 7 adolesanda düşük yağlı (2 g yağ) ve yüksek yağlı (38 g yağ) öğün sonrası GLP-1

düzeylerinde farklılık olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Yüksek yağlı öğün sonrası GLP-1'in en yüksek düzeyi ve 0-120 dk AUC değeri düşük yağlı öğüne kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada ise standart öğün ve yüksek yağ yüksek protein sonrası GLP-1 düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.21). Yüksek yağ yüksek proteinli test öğünü yağ içeriğinin doymuş yağ asidi oranı %57,0, tekli doymamış yağ asidi oranı % 32,7, çoklu doymamış yağ asidi oranı %10,3 olup yağ asidi içeriğine bağlı artış görülmemiş olabilir. Bununla birlikte Lodefalk ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada GLP-1 düzeyleri radioimmunoassay yöntemiyle saptanmış olup toplam GLP-1 (aktif form ve metabolitler) düzeyi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ise yalnızca aktif GLP-1 düzeyine bakılmıştır. GLP-1'in 2 dakikalık kısa bir yarılanma ömrüne sahip olduğu ve salgılanan aktif formunun yalnızca % 10-15'inin sistemik dolaşıma geçtiği tahmin edilmektedir ve ancak büyük öğünlerin periferik dolaşımda saptanabilecek kadar GLP-1 düzeyinde artışa neden olabileceği düşünülmektedir (171). Ayrıca Lodefalk ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada öğünlerdeki yağ miktarı (2 gram/38 gram) belirgin şekilde farklılık göstermektedir. Bu nedenlerle bu çalışmada öğünde alınan protein ve yağların glisemik yanıt üzerindeki etkisinde gastrointestinal hormonlardan GLP-1'in rolü olmadığı düşünülebilir. Ancak olgu sayısı artırılarak ve standart öğüne kıyasla yağ-protein içeriği daha fazla artırılmış öğünler ile plazmada toplam GLP-1 düzeyi çalışılmasının daha iyi sonuç vermesi beklenmektedir.

### **5.5.3. Standart ve Yüksek Yağ Yüksek Proteinli Öğün Sonrası Plazma Serbest Yağ Asidi Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

İnsülin direnci Tip 2 diyabet ile ilişkilendirilirken son yıllarda yapılan araştırmalar bu durumun Tip 1 diyabetli bireylerde de mevcut olduğunu göstermektedir. Tip 1 diyabette insülin direncinin glisemik kontrol, BKİ, vücut yağ yüzdesi, plazma lipidleri, visseral yağ dokusu veya fiziksel aktivite düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülmemektedir (277). Daha çok kronik hiperglisemiye bağlı olarak insülin sinyalinin bozulması, plazma serbest yağ asidi ve aminoasit düzeyinde artış ve inflamatuvar süreçler ile ilintili olduğu düşünülmektedir (278). Öte yandan diyetle alınan yağların ve serbest yağ asidi düzeyindeki artışın insülin duyarlılığını bozabileceğine ve karaciğerden glukoz üretimini artırabileceğine dair kanıtlar

bulunmaktadır (279, 280). Ortamda aşırı aminoasit ve lipid varlığı da insülin sinyalizasyonunu etkilemektedir, bu durum da yüksek yağ yüksek protein içeren öğünlerden sonra insülin duyarlılığındaki azalmayı açıklayabilir. Gormsen ve arkadaşları (280) sekiz sağlıklı birey üzerinde yürüttükleri çalışmada %20'lik intralipid şeklinde SYA infüzyonundan sonra yağ ve kas dokusundan alınan örneklerde SYA düzeyini ve insülin direncini değerlendirmişlerdir. Fizyolojik SYA artışından en az 120 dk sonra insülin direncine neden olduğunu ve SYA maruziyetinden 360 dk sonra insülin direncinin en yüksek düzeyde olduğunu bulmuşlardır. Van Waarde ve arkadaşlarının (281) ortalama yaşları 17,5 yıl olan Tip 1 diyabetli 9 adölesan ile yürüttükleri çalışmada yüksek yağ içerikli öğünden sonra 6 saat boyunca kan glukoz ve SYA düzeyleri kontrol grubu (n=4) ile karşılaştırılmıştır. Bireylere çalışmada 1 g/kg yağ (%60 doymuş yağ), 1 g/kg karbonhidrat, 0,5 g/kg protein içeren milkshake, tereyağ ve ekmekten oluşan yüksek yağ içerikli öğün verilmiştir. SYA düzeyleri başlangıç, birinci ve ikinci saatte kontrol grubuna kıyasla yüksektir ancak geç dönemde farklılık gözlenmemiştir. Araştırmacılar test öğünlerinin alımından 3 saat sonra SYA düzeylerinin her iki grupta benzerlik göstermesini insülin düzeylerinin lipolizi inhibe edecek derecede yeterli olduğu şeklinde yorumlamaktadırlar. Bunun dışında yüksek yağ yüksek protein içerikli öğünlerden sonra ortamdaki serbest yağ asidi ve aminoasitler glukoneogenez için substrat sağlamaktadır (244). Bu nedenlerle yüksek yağ yüksek protein içerikli öğünlerin öğün sonrası glisemik yanıtta ve toplam insülin ihtiyacında artışa neden olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada yüksek yağ yüksek proteinli öğünden sonra hiperglisemiye açıklamada SYA düzeylerinin rolü olup olmadığı değerlendirilmiştir. Yüksek yağ yüksek proteinli öğün sonrası altı saatlik süreçte serbest yağ asidi AUC değeri standart öğüne göre yüksektir, ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Puga ve arkadaşlarının (282) sağlıklı yetişkin bireylerde öğünde düşük (33-39 g) ve orta düzeyde (54-65 g) yağ alımının plazma SFA yanıtına etkisini değerlendirdikleri çalışmada orta düzeyde yağ alımının düşük yağ alımına göre plazma SYA yanıtını %76 oranında artırdığını bulmuşlardır. Bu çalışmada 360. dakikada plazma SYA düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte YYYYP öğününde SÖ'ye göre daha yüksektir ( $p=0,091$ ). Bu sonuçlara göre Tip 1 diyabetli bireylerde öğünde alınan protein ve yağların glisemik yanıt üzerindeki etkisinde serbest yağ

asitlerinin rolü olmadığı düşünölmektedir. Ancak daha iyi bir değeriendirme için olgu sayısı artırılarak yağ içeriği daha yüksek öğünlerle (40-50 g/gün) çalışılabilir. Ayrıca serbest yağ asitleri öğün sonrası esterleşerek trigliseritler halinde adipozitlerde depolandığından, karaciğer ve kas dokusundaki insülin direncine etkisi öğün sonrası akut dönemde saptanamayabilir.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışma Tip 1 diyabet tanısı ile izlenen ve sürekli insülin infüzyon pompa tedavisi uygulanan 11 adölesan birey üzerinde yürütülmüştür. Diyetle alınan protein ve yağların kan glukoz yanıtına etkisinin ve öğün insülin dozunun belirlenmesinde karbonhidrat sayımına ek olarak uygulanan yöntemlerin kan glukoz profiline etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmada yüksek yağ yüksek proteinli öğünde yalnızca karbonhidrat sayımı yapılması özellikle öğünden sonra geç dönemde (120-360 dk) glisemik kontrolü kötü yönde etkilerken, K/İ oranına göre uygulanan normal bolusa ek olarak yağ ve yağ-protein sayımı yapılarak kare dalga bolus uygulanması erken dönemde de glisemik kontrolü iyileştirmektedir. Geç dönemde ise glisemik kontrolü yüksek yağ yüksek proteinli öğünden sonra en iyi yöneten rejimin K/İ oranına göre normal bolusa ek olarak yağ-protein sayımına göre kare dalga bolus uygulaması olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibidir:

1. Çalışmada yer alan Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı ile izlenen 11 bireyin ortalama yaşları 17,5 yıl olup, 7'si erkek, 4'ü kızdır.
2. Çalışmada yer alan bireylerde glisemik kontrol göstergesi olan HbA1c değerine bakıldığında, kızların HbA1c değeri %7,3, erkeklerin %7,7 olarak saptanmıştır.
3. Araştırmaya dahil edilen tüm bireyler insülin infüzyon pompa tedavisi uygulayan bireyler olduğundan kullandıkları insülin türü yalnızca hızlı etkili insülinidir. Erkek bireylerin günlük bolus insülin dozu 48,4 IU, kızlarınki 26,3 IU olarak saptanmış olup aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p=0,038$ ).
4. Günlük uyguladıkları bazal insülinler açısından farklılık görülmemekle birlikte toplam insülin dozları erkeklerin 67,6 IU, kızların 51,5 IU olarak hesaplanmıştır ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,023$ ).
5. Bireylerin günlük insülin gereksinmesi ortalama değeri erkeklerde 0,88 IU/kg/gün iken, kızlarda 1,1 IU/kg/gün olarak bulunmuştur.
6. Standart öğün ve test öğünlerinin kapiller postprandiyal glukoz değerleri incelendiğinde; 0, 60, 120 ve 180. dakikalarda test öğünlerine göre katılımcıların kan glukoz düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Ancak 240, 300 ve 360. dakikalarda kandaki glukoz düzeyi test öğünleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p<0.05$ ). 240. dakikada YYYP-b test öğünündeki kan glukozu YYYP ve YYYP-a öğünlerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p=0,003$ ). 300 ve 360. dakikalarda YYYP test öğünündeki kan glukoz değeri SÖ ve YYYP-b öğününe göre anlamlı olarak yüksektir (sırasıyla  $p=0.02$  ve  $p<0.001$ ).

7. Standart öğün ve test öğünlerinin 60 dakikada bir interstisyel sıvıdaki postprandiyal glisemik yanıtta etkileri incelendiğinde 0. ve 120. dakikalarda test öğünlerine göre bireylerin glukoz düzeylerinin birbirine benzer olduğu saptanmıştır.
8. İnterstisyel sıvıdaki glukoz ölçümlerine göre 60. dakikada standart öğündeki glukoz düzeyi YYYP-b öğününe göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,01$ ). 180.dakikada ise YYYP öğünündeki glukoz düzeyinin YYYP-b öğününe göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. 240, 300 ve 360. dakikalarda YYYP öğünündeki glukoz düzeyi SÖ ve YYYP-b öğünlerine göre anlamlı olarak daha yüksek ve SÖ ile YYYP-b öğünlerine ait glukoz değerleri birbirine benzer bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bununla birlikte 360. dakikada YYYP-a öğününde ölçülen glukoz değeri YYYP-b öğününe göre anlamlı olarak yüksektir ( $p=0,002$ ).
9. Standart öğün ve test öğünlerindeki kapiller kan glukoz artışı 120. dakikada benzerlik göstermektedir. 120-360. dakika arasında kan glukoz düzeyi artışının standart öğünde (-134 mg/dL) YYYP öğününe (-42 mg/dL) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir ( $p=0,005$ ). Öğünden sonraki 360. dakikadaki artışa bakıldığında SÖ'deki artış (-41 mg/dL) YYYP (-3 mg/dL) ve YYYP-a (-12 mg/dL) öğünlerine kıyasla anlamlı olarak daha düşüktür. YYYP-a öğünündeki kan glukoz düzeyi artışı ise (-12 mg/dL) YYYP öğününe (-3 mg/dL) göre anlamlı olarak daha düşük iken SÖ (-41 mg/dL) ve YYYP-b (-64 mg/dL) öğününe göre daha fazla bulunmuştur ( $p<0,001$ ).
10. İnterstisyel sıvıdaki glukoz ölçümlerine göre öğünden sonraki 120. dakikada YYYP öğünündeki glukoz artışının (49 mg/dL), YYYP-a (19 mg/dL) ve YYYP-b (8 mg/dL) öğünlerine göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur ( $p=0,039$ ). 120-360. dakikalar arasındaki artış açısından öğünler



arasında fark bulunmazken öğün sonrası 360. dakikada öğün başlangıcına göre glukoz düzeyindeki farkın YYYP öğününe (-6 mg/dL) göre, SÖ'de (-40 mg/dL) ve YYYP-b öğününde (-60 mg/dL) daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0,003).

11. Test diyetlerine ait saatlik kapiller kan glukoz ölçümlerine göre en yüksek glukoz değerinin görülme zamanı tüm öğünlerde 60. dk olduğu saptanmıştır. SÖ ve YYYP-b öğünlerine ait kan glukoz eğrisinin ise özellikle 240. dakikadan sonra benzer olduğu görülmektedir. Öğünden sonraki 360. dakikada SÖ ve YYYP-b öğünlerine ait kan glukoz yanıtı YYYP öğününe göre daha düşük seyretmektedir.
12. İnterstisyel sıvıdaki ölçümde SÖ, YYYP-a ve YYYP-b öğünlerinde en yüksek değere 60. dakikada, YYYP öğününde ise 90. dakikada ulaşıldığı gözlenmektedir. Ancak YYYP öğününde 60., 90. ve 120. dakikalardaki glukoz değerleri istatistiksel açıdan farklılık göstermemektedir (p>0,05). Ayrıca en yüksek glukoz yanıtının en fazla YYYP öğününde olduğu, en düşük ise YYYP-b öğününde olduğu görülmektedir.
13. Standart öğün ve test öğünleri için 0, 120, 240 ve 360. dakikalarda kapiller kan glukoz değerleri ile postprandiyal glisemik yanıtlara göre dağılımları değerlendirilmiştir. Standart öğün ve YYYP öğün öncesinde bireylerin %63,6'sının kan glukoz değerleri 131-180 mg/dL iken, 120. dakikada bireylerin %72,7'sinin kan glukozu >180 mg/dL'ye yükselmiştir. 240. dakikada YYYP öğününden sonra bireylerin %63,6'sının, SÖ ve YYYP-b öğünlerinden sonra %18,2'sinin kan glukozu >180 mg/dL üzerinde bulunmuştur. Öğünden sonraki 360. dakikada ise YYYP öğünü sonrası %45,4'ünün, YYYP-b öğünü sonrası %9,1'inin kan glukoz değeri >180 mg/dL üzerinde iken SÖ sonrası hiçbir bireyin kan glukozu bu değere ulaşmamıştır.
14. Standart öğün ve test öğünleri için bireylerin interstisyel sıvıdaki başlangıç glukoz değerleri ile postprandiyal glukoz yanıtlarına göre dağılımı değerlendirilmiştir. YYYP öğünü öncesinde %63,6'sının, SÖ, YYYP-a ve YYYP-b test öğünleri öncesinde ise bireylerin %45,4'ünün glukoz değerleri 131-180 mg/dL arasındadır. 120. dakikada YYYP öğünü alan bireylerin %72,7'sinin, SÖ alan bireylerin %54,5'inin glukoz düzeyi >180 mg/dL'ye

yükselmiştir. 240. dakikada SÖ alanların hiçbirinin ölçülen glukoz değeri >180 mg/dL değilken, YYYP öğün alanların %45,4'ünün, YYYP-b öğünü alanların %18,2'sinin ölçülen glukoz değerleri >180 mg/dL bulunmuştur. 360. dakikada ise YYYP-b alanların %81,8'inin, SÖ alanların %72,7'sinin, YYYP-a öğün alanların %54,5'inin ve YYYP öğün alanların %45,5'inin glukoz değerleri normal aralıkta (70-130 mg/dL) bulunmuştur.

15. Standart öğün ve test öğünlerinin kapiller en düşük ve en yüksek postprandiyal kan glukoz yanıtına etkileri değerlendirilmiştir. En yüksek kan glukoz düzeyi ve en yüksek-öğün öncesi fark açısından test öğünleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. En düşük kan glukoz düzeyine göre öğünler arasında anlamlı fark bulunmaktadır. Standart öğündeki en düşük kan glukoz düzeyi (83 mg/dL) YYYP öğününe (143 mg/dL) kıyasla anlamlı olarak düşük iken, YYYP-b öğünündeki en düşük kan glukoz düzeyinin (118 mg/dL) ise YYYP-a öğününe (148 mg/dL) kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (p=0,003).
16. Standart öğün ve test öğünlerinin interstisyel sıvıda postprandiyal en düşük ve en yüksek glukoz yanıtına etkileri incelenmiştir. Standart öğündeki en düşük glukoz düzeyi (77 mg/dL) YYYP öğününe (133 mg/dL) kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,007). YYYP test öğünündeki en yüksek glukoz düzeyi de (241 mg/dL) YYYP-b öğününe (174 mg/dL) kıyasla anlamlı olarak yüksektir (p=0,002).
17. Standart öğün ve test öğünlerinin erken (0-120 dk iAUC) ve geç (120-360 dk iAUC) postprandiyal kapiller kan glukoz yanıtına etkileri değerlendirilmiştir. Standart öğündeki erken kan glukoz artış alanı (0-120 dk iAUC) YYYP-b öğününe göre anlamlı olarak fazladır (p=0,032). YYYP öğünündeki geç kan glukoz artış alanı (120-360 dk iAUC) standart öğününe göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,007). YYYP öğünündeki toplam kan glukoz artış alanının da (0-360 dk iAUC) SÖ, YYYP-a ve YYYP-b test öğünlerine göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,008).
18. Test öğünlerinde erken (0-120 dk iAUC), geç (120-360 dk iAUC) ve toplam (0-360 dk iAUC) glukoz artış alanları arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur. YYYP-b öğünündeki erken glukoz artış alanı SÖ ve YYYP öğününe göre anlamlı olarak düşüktür (p=0,001). YYYP öğündeki geç glukoz

artış alanı da SÖ ve YYYP-b öğününe göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). YYYP öğünündeki toplam glukoz artış alanının ise YYYP-b öğününe göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,005$ ).

19. Kapiller kan glukoz ölçümlerine göre standart öğünün glisemik indeksi 100 kabul edilerek test öğünlerinin rölatif glisemik indeksi hesaplanmıştır. 0-120. dakikalar arasında rölatif glisemik indeks açısından öğünler arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, 120-360 dk ve 0-360 dakikalar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır. 120-360 dakikalar arasında YYYP test öğünündeki rölatif glisemik indeks, SÖ ve YYYP-b öğününe göre; YYYP-a test öğünündeki rölatif glisemik indeks ise SÖ ve YYYP-b öğününe göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ). 0-360 dakikalar arasında ise YYYP test öğünündeki rölatif glisemik indeks SÖ ve YYYP-b öğününe göre anlamlı olarak yüksektir ( $p=0,02$ ).
20. İnterstisyel sıvıdaki glukoz ölçümlerine göre standart öğünün glisemik indeksi 100 kabul edilerek test öğünlerinin rölatif glisemik indeksi hesaplanmıştır. Test öğünlerine ait 0-120. dakikalar arasında rölatif glisemik indeks açısından öğünler arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, 120-360 dk ve 0-360 dakikalar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır. 120-360. dakikalar arasında YYYP test öğünündeki rölatif glisemik indeks, SÖ ve YYYP-b öğününe göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ). 0-360 dakikalar arasında ise YYYP test öğünündeki rölatif glisemik indeks SÖ, YYYP-a ve YYYP-b öğünlerine göre anlamlı olarak yüksektir ( $p<0,001$ ).
21. Kapiller kan glukoz ölçümlerine göre YYYP-b öğününden sonra bireylerin %81,8'inin, standart öğünden ve YYYP öğününden sonra bireylerin %72,7'sinin, YYYP-a öğününden sonra ise %54,5'inin kan glukozu 60. dakikada değere ulaşmıştır.
22. İnterstisyel sıvıdaki ölçümlere göre YYYP-b öğününden sonra bireylerin %72,7'sinin, standart öğünden sonra %63,6'sının, YYYP öğününden sonra %45,4'ünün, YYYP-a öğününden sonra ise %36,4'ünün kan glukozu 60. dakikada yüksek değere ulaşmıştır.
23. Standart ve YYYP öğünlerinin 0, 30, 60, 90, 120, 240 ve 360. dakikalarında öğün sonrası plazma glukagon, GLP-1 ve serbest yağ asidi düzeylerine etkisi

değerlendirilmiştir. 30. dakikadan sonra plazma glukagon düzeyleri YYYP öğünde standart öğüne göre daha yüksek gözlenirse de aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). YYYP öğünde standart öğüne göre 120. dakika dışında diğer ölçüm zamanlarında daha yüksek serbest yağ asidi düzeyi saptanmıştır ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Standart öğün ve YYYP öğün arasında herhangi bir test süresinde plazma glukagon, GLP-1 ve serbest yağ asidi düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

24. Standart ve YYYP öğünün erken (0-120 dk) ve geç (120-360 dk) dönem postprandiyal plazma glukagon, GLP-1 ve serbest yağ asidi düzeylerine etkisi değerlendirilmiştir. Erken, geç ve toplam eğri altında kalan alanlar (tAUC) değerlendirildiğinde; YYYP öğündeki glukagon düzeyi standart öğüne göre daha yüksektir ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Erken, geç ve toplam tAUC değerleri açısından standart öğündeki GLP-1 düzeyleri YYYP öğüne kıyasla daha yüksek bulunmuştur ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). YYYP öğündeki serbest yağ asidi düzeyleri erken ve geç dönemde standart öğüne göre yüksektir ancak aradaki fark istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır.

## 7. ÖNERİLER

Öğünde alınan karbonhidratlar glisemik yanıtı etkileyen temel etmen olmasına rağmen, Tip 1 diyabetli bireylerde öğünde alınan yağ ve proteinler de kan glukoz yanıtında önemli bir etkiye sahiptir. Tek başına karbonhidrat sayımı özellikle yağ ve protein içeriği yüksek öğünlerde öğün sonrası hiperglisemiye önlemede yetersiz kalmaktadır. Karışık öğünlerde protein veya yağlar tek başına ya da karışık bir öğünün parçası olarak tüketildiğinde, bu besin öğelerinin glukoneogenez ve insülin direnci üzerine etkileşimleri dikkate alınarak yağ ve protein miktarı ile orantılı bağımsız hesaplama etmenlerine gerek duyulmaktadır.

- Çalışma sonuçları hem kapiller kanda hem de interstisyel sıvıdaki ölçümde yüksek yağ yüksek protein içeren öğünden sonra özellikle geç dönemde glisemik yanıtın arttığını göstermektedir. Adölesan dönemde sıklıkla tercih edilen fast food tarzı öğünler yağ ve protein içeriği yüksek öğünler olup ek doz insüline gereksinim duyulmaktadır. Çalışmanın sonuçlarına göre bu tarz öğünler tüketildiğinde insülin rejiminde nasıl değişiklik yapılacağı konusunda yol gösterici veriler elde edilmiştir. Yüksek yağ yüksek protein içerikli olup yağ ve protein sayımı yapılan öğünlerde standart öğüne benzer kan profili sağlanabilmektedir.
- Çalışmadan elde edilen verilere göre yüksek yağ yüksek protein içeren öğünlerde normogliseminin sağlanması için yalnızca yağ sayımının yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu tarz öğünlerde yağ-protein sayımı yapılarak uyarlanmış Pankowska yönteminin kullanılması ile bireylerin kan glukoz profilinin iyileştirilebilir.
- Öğündeki yağ ve proteinlerin glisemik yanıtı etkisini ve ek doz insülin uygulamalarının etkinliği değerlendirmek adına ileride yapılacak olan çalışmalarda etkinin daha iyi gözlemlenebilmesi için yağ ve protein içeriği daha yüksek öğünlerle planlama yapılabilir.
- Sürekli subkutan insülin infüzyonu, öğün sonrası optimal glisemik yanıtı sağlamak adına farklı bolus türleri ve bazal hızları gibi çeşitli yöntemler sunmaktadır. Bu nedenle sürekli subkutan insülin infüzyonu uygulayan bireyler yüksek yağ yüksek protein içerikli karışık öğünlerde farklı bolus türlerinden yararlanmalıdır.

- Sürekli subkutan insülin infüzyonu kullanan bireylerde bolus sihirbazı ayarlarında hedef kan glukoz aralıklarından, karbonhidrat/insülin oranlarından ve insülin duyarlılık faktörlerinden daha fazla girdi gerekmektedir. Diyabet teknolojilerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar planlanırken CSII uygulayan bireylerde insülin rejimi yönetiminde; öğün sonrası hiperglisemiye önlemek için bireyin glisemik kontrolü ve öğünün yağ-protein miktarı gibi değişkenler göz önünde bulundurulabilir.
- Öğündeki insülin gereksinmesinin belirlenmesinde zorluklardan bir tanesi birçok çalışmada gözlenen bireysel değişkenliklerdir. Geliştirilen bazı modeller Tip 1 diyabetli bazı bireylerde etkili olurken bazılarında hipoglisemi/hiperglisemiye neden olmaktadır. Bu nedenle uygulanacak yöntemin bireyin yağ ve proteine olan duyarlılığına göre bireyselleştirilerek düzenlenmesi gerekmektedir.
- Klinik uygulamada ve bundan sonra yapılacak olan çalışmalarda yağ-protein sayımına dayanan ve kare dalga bolus olarak gönderilen ek dozun hesaplanmasında 1 yağ-protein ünitesine karşılık olarak hesaplanacak olan insülin dozunun tıpkı K/İ oranı gibi kişiye özgü değişiklik gösterip göstermediği incelenebilir.

## 8. KAYNAKLAR

1. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2018;391(10138):2449-62.
2. Chatterjee S, Davies MJ. Current management of diabetes mellitus and future directions in care. *Postgrad Med J*. 2015;91(1081):612-21.
3. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. 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.
4. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JYC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(25):2643-53.
5. Paterson MA, King BR, Smart CEM, Smith T, Rafferty J, Lopez PE. Impact of dietary protein on postprandial glycaemic control and insulin requirements in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetic Medicine*. 2019;36(12):1585-99.
6. Paterson M, Bell K, O'Connell S, Smart C, Shafat A, King B. The role of dietary protein and fat in glycaemic control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management. *Current Diabetes Reports*. 2015;15:630.
7. Smart CE, Annan F, Higgins LA, Jelleryd E, Lopez M, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:136-54.
8. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:7-19.
9. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation, editor. 8th Edition. Brussels; 2017.
10. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *Jama*. 2014;311(17):1778-86.
11. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1419-29.
12. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *Jama*. 2013;310(4):427-8.
13. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Mollsten A, Dahlquist G. Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes: the accelerating increase by time tends to level off in Sweden. *Diabetes*. 2011;60(2):577-81.

14. Skriverhaug T, Stene LC, Drivvoll AK, Strom H, Joner G. Incidence of type 1 diabetes in Norway among children aged 0-14 years between 1989 and 2012: has the incidence stopped rising? Results from the Norwegian childhood diabetes registry. *Diabetologia*. 2014;57(1):57-62.
15. Rawshani A, Landin-Olsson M, Svensson AM, Nystrom L, Arnqvist HJ, Bolinder J, et al. The incidence of diabetes among 0-34 year olds in Sweden: new data and better methods. *Diabetologia*. 2014;57(7):1375-81.
16. Newhook LA, Penney S, Fiander J, Dowden J. Recent incidence of type 1 diabetes mellitus in children 0-14 years in Newfoundland and Labrador, Canada climbs to over 45/100,000: a retrospective time trend study. *BMC Res Notes*. 2012;5:628.
17. Tajima N, Morimoto A. Epidemiology of childhood diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012;10 Suppl 1:44-50.
18. Zhao Z, Sun C, Wang C, Li P, Wang W, Ye J, et al. Rapidly rising incidence of childhood type 1 diabetes in Chinese population: epidemiology in Shanghai during 1997-2011. *Acta Diabetol*. 2014;51(6):947-53.
19. Lin WH, Wang MC, Wang WM, Yang DC, Lam CF, Roan JN, et al. Incidence of and mortality from Type I diabetes in Taiwan from 1999 through 2010: a nationwide cohort study. *PLoS One*. 2014;9(1):e86172.
20. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Diyabet Programı. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, editör. Ankara;2014.
21. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes care*. 2011;34 Suppl 1(Suppl 1):S11-S61.
22. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect*. 2018;7(1):R38-R46.
23. Pociot F. Type 1 diabetes genome-wide association studies: not to be lost in translation. *Clin Transl Immunology*. 2017;6(12):e162-e.
24. Stirling J, Pociot F. Type 1 diabetes candidate genes linked to pancreatic islet cell inflammation and beta-cell apoptosis. *Genes (Basel)*. 2017;8(2).
25. Roshandel D, Gubitosi-Klug R, Bull SB, Cauty AJ, Pezzolesi MG, King GL, et al. Meta-genome-wide association studies identify a locus on chromosome 1 and multiple variants in the MHC region for serum C-peptide in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2018;61(5):1098-111.
26. Sepe V, Loviselli A, Bottazzo GF. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361(2):211.
27. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2009;41(6):703-7.
28. Charles A Janeway J, Paul Travers, Mark Walport, Mark J Shlomchik. *Immunobiology*. 6th edition ed. London, UK: Garland Science; 2005.



29. Paschou SA, Petsiou A, Chatzigianni K, Tsatsoulis A, Papadopoulos GK. Type 1 diabetes as an autoimmune disease: the evidence. *Diabetologia*. 2014;57(7):1500-1.
30. Tomita T. Apoptosis of pancreatic  $\beta$ -cells in Type 1 diabetes. *Bosn J Basic Med Sci*. 2017;17(3):183-93.
31. Grieco FA, Sebastiani G, Juan-Mateu J, Villate O, Marroqui L, Ladriere L, et al. MicroRNAs miR-23a-3p, miR-23b-3p, and miR-149-5p regulate the expression of proapoptotic BH3-only proteins DP5 and PUMA in human pancreatic beta-cells. *Diabetes*. 2017;66(1):100-12.
32. Al-awar A, Kupai K, Veszelka M, Szűcs G, Attieh Z, Murlasits Z, et al. Experimental diabetes mellitus in different animal models. *Journal of Diabetes Research*. 2016;2016:9051426.
33. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994;331(21):1428-36.
34. Krischer JP, Liu X, Lernmark A, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, et al. The influence of type 1 diabetes genetic susceptibility regions, age, sex, and family history on the progression from multiple autoantibodies to type 1 diabetes: A TEDDY Study Report. *Diabetes*. 2017;66(12):3122-9.
35. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ilonen J, Lernmark A, Hagopian WA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia*. 2015;58(5):980-7.
36. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964-74.
37. Gregory JM, Moore DJ, Simmons JH. Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics in Review*. 2013;34(5):203.
38. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *Jama*. 2013;309(23):2473-9.
39. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ*. 2011;342:d35.
40. Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O, Oikarinen S, Hankaniemi MM, Huhtala H, et al. Coxsackievirus B1 is associated with induction of beta-cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(2):446-55.
41. Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(6):1143-51.
42. Gale EA. Congenital rubella: citation virus or viral cause of type 1 diabetes? *Diabetologia*. 2008;51(9):1559-66.

43. Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, Norris JM, Klingensmith G, Bloch C, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in 0 to 17-year-old Colorado youth. *Diabetes Care*. 2007;30(3):503.
44. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. 2006;23(8):857-66.
45. Antvorskov J, Josefsen K, Engkilde K, Funda D, Buschard K. Dietary gluten and the development of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57.
46. Lund-Blix NA, Dydensborg Sander S, Størdal K, Nybo Andersen A-M, Rønningen KS, Joner G, et al. Infant feeding and risk of type 1 diabetes in two large scandinavian birth cohorts. *Diabetes Care*. 2017;40(7):920.
47. Singh A, Enjapoori AK, Gibert Y, Dwyer KM. The protective effects of human milk-derived peptides on the pancreatic islet biology. *Biology Open*. 2020;9(8):bio049304.
48. Xiao L, van't Land B, Engen PA, Naqib A, Green SJ, Nato A, et al. Human milk oligosaccharides protect against the development of autoimmune diabetes in NOD-mice. *Scientific Reports*. 2018;8(1):3829.
49. Uusitalo U, Liu X, Yang J, Aronsson CA, Hummel S, Butterworth M, et al. Association of early exposure of probiotics and islet autoimmunity in the TEDDY Study. *JAMA Pediatr*. 2016;170(1):20-8.
50. Teixeira LD, Kling DN, Lorca GL, Gonzalez CF. *Lactobacillus johnsonii* N6.2 diminishes caspase-1 maturation in the gastrointestinal system of diabetes prone rats. *Benef Microbes*. 2018;9(3):527-39.
51. Valladares R, Sankar D, Li N, Williams E, Lai K-K, Abdelgeliel AS, et al. *Lactobacillus johnsonii* N6.2 mitigates the development of type 1 diabetes in BB-DP rats. *PloS one*. 2010;5(5):e10507-e.
52. Esposito S, Toni G, Tascini G, Santi E, Berlioli MG, Principi N. Environmental Factors Associated With Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:592.
53. Gökşen D. Çocukluk Çağında Diyabetes Mellitus. Yurdakök M, editör. *Yurdakök Pediatri*. 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017. p. 4082-8.
54. Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, Ziegler AG, Wherrett DK, Knip M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:20-7.
55. *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi*. Türkiye Diyabet Vakfı, editor. İstanbul;2019.
56. Aycan Z. Çocukluk Çağı Diyabeti: Tanı ve Tedavi Rehberi. Ulusal Çocuk Diyabet Grubu, editör. Ankara;2018.
57. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, Karges B, Oduwole A, Tauschmann M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment

- and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:178-92.
58. Wherrett DK, Ho J, Huot C, Legault L, Nakhla M, Rosolowsky E. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. *Canadian Journal of Diabetes*. 2018;42:S234-S46.
  59. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2003;348(23):2294-303.
  60. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, Chew EY, Wong TY, Calliari LE, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:262-74.
  61. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1983;32 Suppl 2:64-78.
  62. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet*. 1995;346(8982):1080-4.
  63. Steinke JM, Sinaiko AR, Kramer MS, Suissa S, Chavers BM, Mauer M. The early natural history of nephropathy in Type 1 Diabetes: III. Predictors of 5-year urinary albumin excretion rate patterns in initially normoalbuminuric patients. *Diabetes*. 2005;54(7):2164-71.
  64. de Boer IH, Gao X, Cleary PA, Bebu I, Lachin JM, Molitch ME, et al. Albuminuria Changes and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(11):1969-77.
  65. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(1):186-212.
  66. Wong TY, Cheung CM, Larsen M, Sharma S, Simo R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16012.
  67. Hietala K, Harjutsalo V, Forsblom C, Summanen P, Groop P-H, FinnDiane Study G. Age at onset and the risk of proliferative retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2010;33(6):1315-9.
  68. Stefansson E. The case for biennial retinopathy screening in children and adolescents: response to Maguire et al. *Diabetes Care*. 2006;29(1):178; author reply -9.
  69. LeCaire TJ, Palta M, Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. Assessing progress in retinopathy outcomes in type 1 diabetes: comparing findings from the Wisconsin Diabetes Registry Study and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2013;36(3):631-7.

70. Tang M, Donaghue KC, Cho YH, Craig ME. Autonomic neuropathy in young people with type 1 diabetes: a systematic review. *Pediatr Diabetes*. 2013;14(4):239-48.
71. Hyllienmark L, Alstrand N, Jonsson B, Ludvigsson J, Cooray G, Wahlberg-Topp J. Early electrophysiological abnormalities and clinical neuropathy: a prospective study in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3187-94.
72. Hajas G, Kissova V, Tirpakova A. A 10-yr follow-up study for the detection of peripheral neuropathy in young patients with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2016;17(8):632-41.
73. Breiner A, Lovblom LE, Perkins BA, Bril V. Does the prevailing hypothesis that small-fiber dysfunction precedes large-fiber dysfunction apply to type 1 diabetic patients? *Diabetes Care*. 2014;37(5):1418-24.
74. Russell JW, Zilliox LA. Diabetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2014;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1226-40.
75. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1895-901.
76. Cho YH, Craig ME, Srinivasan S, Benitez-Aguirre P, Mitchell P, Jopling T, et al. Heart rate variability in pubertal girls with type 1 diabetes: its relationship with glycaemic control, insulin resistance and hyperandrogenism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(6):818-24.
77. Thamotharampillai K, Chan AKF, Bennetts B, Craig ME, Cusumano J, Silink M, et al. Decline in neurophysiological function after 7 years in an adolescent diabetic cohort and the role of aldose reductase gene polymorphisms. *Diabetes Care*. 2006;29(9):2053.
78. Harrington J, Peña AS, Gent R, Hirte C, Couper J. Aortic intima media thickness is an early marker of atherosclerosis in children with type 1 diabetes mellitus. *The Journal of Pediatrics*. 2010;156(2):237-41.
79. Fusaro MFGS, Zanini JLSS, Silva IN. Increased carotid intima-media thickness in Brazilian adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2016;8(1):74.
80. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16(2):434-44.
81. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351(9118):1755-62.
82. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, et al. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2003;64(3):817-28.

83. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, et al. Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications cohort: associations with gender and glycemia. *Diabetes Care*. 2003;26(3):810-8.
84. Moore DJ, Gregory JM, Kumah-Crystal YA, Simmons JH. Mitigating micro-and macro-vascular complications of diabetes beginning in adolescence. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:1015-31.
85. Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, Hood KK, Laffel LM, Weinzimer SA, et al. Type 1 diabetes in children and adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018;41(9):2026.
86. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:115-35.
87. Abdullah N, Pesterfield C, Elleri D, Dunger DB. Management of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2014;99(6):214.
88. İnsülin Pompası Tedavi Kılavuzu. Kandemir N, Özön ZA, Gönç EN, editörler. Ankara;2006.
89. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1653-62.
90. Berard LD, Siemens R, Woo V. Monitoring glycemic control. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S47-s53.
91. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2399-400.
92. Bergenstal R, Pearson J, Cembrowski GS, Bina D, Davidson J, List S. Identifying variables associated with inaccurate self-monitoring of blood glucose: proposed guidelines to improve accuracy. *Diabetes Educ*. 2000;26(6):981-9.
93. Standards of Medical Care in Diabetes—2007. *Diabetes Care*. 2007;30(Suppl 1):S4.
94. Guerci B, Benichou M, Floriot M, Bohme P, Fougnot S, Franck P, et al. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after

- continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1137-41.
95. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):795-800.
  96. Chase HP, Beck RW, Xing D, Tamborlane WV, Coffey J, Fox LA, et al. Continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes: 12-month follow-up of the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(7):507-15.
  97. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10057):2254-63.
  98. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:105-14.
  99. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43 (Supplement 1): S163-182.
  100. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, et al. 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(10):1659-79.
  101. Delahanty LM, Nathan DM, Lachin JM, Hu FB, Cleary PA, Ziegler GK, et al. Association of diet with glycated hemoglobin during intensive treatment of type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(2):518-24.
  102. 7. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 2015;38(Supplement 1):S41-S8.
  103. Wolever TM, Bolognesi C. Source and amount of carbohydrate affect postprandial glucose and insulin in normal subjects. *J Nutr*. 1996;126(11):2798-806.
  104. Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H, Poisson D, Chiasson JL. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes Care*. 1999;22(5):667-73.
  105. Belay E, Tilahun K. Correlation of fasting and postprandial plasma glucose with HbA1c in assessing glycemic control; systematic review and meta-analysis. *Archives of Public Health*. 2015;73:43.
  106. Laurenzi A, Bolla AM, Panigoni G, Doria V, Uccellatore A, Peretti E, et al. Effects of carbohydrate counting on glucose control and quality of life over 24 weeks in adult patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous

- insulin infusion: a randomized, prospective clinical trial (GIOCAR). *Diabetes care*. 2011;34(4):823-7.
107. 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.
  108. Trento M, Trinetta A, Kucich C, Grassi G, Passera P, Gennari S, et al. Carbohydrate counting improves coping ability and metabolic control in patients with Type 1 diabetes managed by Group Care. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(2):101-5.
  109. Wolpert HA, Atakov-Castillo A, Smith SA, Steil GM. 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):810-6.
  110. Bell KJ, King BR, Shafat A, Smart CE. The relationship between carbohydrate and the mealtime insulin dose in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1323-9.
  111. Pankowska E, Szypowska A, Lipka M, Szpotanska M, Blazik M, Groele L. Application of novel dual wave meal bolus and its impact on glycated hemoglobin A1c level in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(5):298-303.
  112. Pankowska E, Blazik M. Bolus calculator with nutrition database software, a new concept of prandial insulin programming for pump users. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(3):571-6.
  113. Pańkowska E, Błazik M, Groele L. Does the fat-protein meal increase postprandial glucose level in type 1 diabetes patients on insulin pump: the conclusion of a randomized study. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2012;14:16-22.
  114. Nimptsch K, Brand-Miller JC, Franz M, Sampson L, Willett WC, Giovannucci E. Dietary insulin index and insulin load in relation to biomarkers of glycemic control, plasma lipids, and inflammation markers. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):182-90.
  115. Bao J, de Jong V, Atkinson F, Petocz P, Brand-Miller JC. Food insulin index: physiologic basis for predicting insulin demand evoked by composite meals. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(4):986-92.
  116. Jakubowicz D, Wainstein J, Ahren B, Bar-Dayyan Y, Landau Z, Rabinovitz HR, et al. High-energy breakfast with low-energy dinner decreases overall daily hyperglycaemia in type 2 diabetic patients: a randomised clinical trial. *Diabetologia*. 2015;58(5):912-9.
  117. Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(2):133-40.

118. Newfield RS, Cohen D, Capparelli EV, Shragg P. Rapid weight gain in children soon after diagnosis of type 1 diabetes: is there room for concern? *Pediatr Diabetes*. 2009;10(5):310-5.
119. de Bock M, Lobley K, Anderson D, Davis E, Donaghue K, Pappas M, et al. Endocrine and metabolic consequences due to restrictive carbohydrate diets in children with type 1 diabetes: An illustrative case series. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(1):129-37.
120. Craig ME TS, Donaghue KC, Cheung NW, Cameron FJ, Conn J, Jenkins AJ, Silink M, Australian Type 1 Diabetes Guidelines Expert Advisory Group National Evidence-Based Clinical Care Guidelines for Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Adults. Australian Government Department of Health and Ageing, editor. Canberra;2011.
121. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Dworatzek PD, Arcudi K, Gougeon R, Husein N, Sievenpiper JL, Williams SL. Nutrition therapy. *Can J Diabetes*. 2013 Apr;37 Suppl 1:S45-55. doi: 10.1016/j.cjcd.2013.01.019. Epub 2013 Mar 26. PMID: 24070963.
122. Ronald E. Kellinman FRG. *Pediatric Nutrition*. 7<sup>th</sup> Edition. Elk Grove Village;2014. *Nutrition Therapy for Children and Adolescents with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus*; p. 741-69.
123. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(Supplement 1):S120.
124. Rickard KA, Cleveland JL, Loghmani ES, Fineberg NS, Freidenberg GR. Similar glycemic responses to high versus moderate sucrose-containing foods in test meals for adolescents with type 1 diabetes and fasting euglycemia. *J Am Diet Assoc*. 2001;101(10):1202-5.
125. Kılınç FN. *Diyet Posası ve Sağlık*. Tayfur M, Ayhan NY, editors. *Beslenme ve Diyetetik Güncel Konular-2*. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2015. p. 81-108.
126. Brauchla M, Juan W, Story J, Kranz S. Sources of Dietary Fiber and the Association of fiber intake with childhood obesity risk (in 2–18 year olds) and diabetes risk of adolescents 12–18 year olds: NHANES 2003–2006. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2012;2012:736258.
127. Finn K, Jacquier E, Kineman B, Storm H, Carvalho R. Nutrient intakes and sources of fiber among children with low and high dietary fiber intake: the 2016 feeding infants and toddlers study (FITS), a cross-sectional survey. *BMC Pediatrics*. 2019;19(1):446.
128. Wuenstel J, W doBowska L, SBowjDska MA, Niecezwiedzka E, Kowalkowska J, Kurp L. Intake of Dietary Fibre and Its Sources Related to Adolescents' Age and Gender, but Not to Their Weight. *Central European journal of public health*. 2016;24 3:211-6.



129. Özel HG. Glisemik İndeks ve Yük: Gerçekler ve Çelişkiler. Tayfur M, Ayhan NY, editors. Beslenme ve Diyetetik Güncel Konular-2. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 2015. p. 109-36.
130. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):Cd006296.
131. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2003;26(8):2261-7.
132. Smart C, Aslander-van Vliet E, Waldron S. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2009;10 Suppl 12:100-17.
133. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N, et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004;14(6):373-94.
134. Australian Dietary Guidelines. National Health and Medical Research Council Department of Health and Ageing. Canberra;2013.
135. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;136(3):e1-e23.
136. American Dietetic Association. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42:148-64.
137. Decsi T, Koletzko B. Do trans Fatty Acids Impair Linoleic Acid Metabolism in Children? *Annals of Nutrition and Metabolism.* 1995;39(1):36-41.
138. Nishida C, Uauy R, Kumanyika S, Shetty PS. The Joint WHO/FAO Expert Consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: Process, product and policy implications. *Public health nutrition.* 2004;7:245-50.
139. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ.* 2006;332(7544):752-60.
140. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(20):2292-333.
141. Amundsen ÅL, Ntanos F, Put Nvd, Ose L. Long-term compliance and changes in plasma lipids, plant sterols and carotenoids in children and parents with FH consuming plant sterol ester-enriched spread. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2004;58(12):1612-20.
142. 12. Children and Adolescents. *Diabetes Care.* 2017;40(Supplement 1):S105.
143. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations & Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.

- Evaluation of certain food additives and contaminants: seventy-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva: World Health Organization; 2013.
144. Smart C, King B, McElduff P, Collins C. In children using intensive insulin therapy, a 20-g variation in carbohydrate amount significantly impacts on postprandial glycaemia. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2012;29:e21-4.
  145. Smart CEM, King BR, Lopez PE. Insulin dosing for fat and protein: is it time? *Diabetes Care*. 2020;43(1):13.
  146. Azzout-Marniche D, Gaudichon C, Tomé D. Dietary protein and blood glucose control. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(4):349-54.
  147. Manders RJ, Little JP, Forbes SC, Candow DG. Insulinotropic and muscle protein synthetic effects of branched-chain amino acids: potential therapy for type 2 diabetes and sarcopenia. *Nutrients*. 2012;4(11):1664-78.
  148. Liu Z, Jeppesen PB, Gregersen S, Chen X, Hermansen K. Dose- and glucose-dependent effects of amino acids on insulin secretion from isolated mouse islets and clonal ins-1e beta-cells. *Rev Diabet Stud*. 2008;5(4):232-44.
  149. Salehi A, Gunnerud U, Muhammed SJ, Östman E, Holst JJ, Björck I, et al. The insulinogenic effect of whey protein is partially mediated by a direct effect of amino acids and GIP on  $\beta$ -cells. *Nutrition & Metabolism*. 2012;9(1):48.
  150. Westerterp-Plantenga MS, Nieuwenhuizen A, Tomé D, Soenen S, Westerterp KR. Dietary protein, weight loss, and weight maintenance. *Annual Review of Nutrition*. 2009;29(1):21-41.
  151. Borie-Swinburne C, Sola-Gazagnes A, Gonfroy-Leymarie C, Boillot J, Boitard C, Larger E. Effect of dietary protein on post-prandial glucose in patients with type 1 diabetes. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*. 2013;26.
  152. Tüfekçi EA. Diabetes Mellitus ve Beslenme Tedavisi. Tüfekçi EA, Baysal A, Merdol TK, Kızıltan G, Pekcan G, diğerleri, editors. *Hastalıklarda Beslenme Tedavisi*. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2013. p. 415-507.
  153. Brown RJ, Sinaii N, Rother KI. Too much glucagon, too little insulin. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1403.
  154. Quesada I, Tudurí E, Ripoll C, Nadal A. Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *The Journal of endocrinology*. 2008;199:5-19.
  155. 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):555-60.
  156. Paterson M, Smart C, McElduff P, Lopez P, Morbey C, Attia J, et al. Influence of pure protein on postprandial blood glucose levels in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2014;63:A15-A.

157. 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.
158. Kaya, N. Tip 1 diyabette diyet proteinlerinin ve yağlarının kan glukozu üzerine etkilerinin belirlenmesi [Doktora tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2014.
159. Roden M, Price T, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline G, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *The Journal of Clinical Investigation*. 1996;97:2859-65.
160. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellesse AA, Tapsell LC, et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia*. 2001;44(3):312-9.
161. van Dijk SJ, Feskens EJ, Bos MB, Hoelen DW, Heijligenberg R, Bromhaar MG, et al. A saturated fatty acid-rich diet induces an obesity-linked proinflammatory gene expression profile in adipose tissue of subjects at risk of metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(6):1656-64.
162. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(7):1793-801.
163. Montell E, Turini M, Marotta M, Roberts M, Noé V, Ciudad CJ, et al. DAG accumulation from saturated fatty acids desensitizes insulin stimulation of glucose uptake in muscle cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(2):E229-37.
164. García-López JM, 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*. 2013;15(2):166-71.
165. Hughes D, Narendran P. Alpha cell function in type 1 diabetes. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2014;14:45.
166. Cooperberg BA, Cryer PE. Beta-cell-mediated signaling predominates over direct alpha-cell signaling in the regulation of glucagon secretion in humans. *Diabetes Care*. 2009;32(12):2275-80.
167. Pörksen S, Nielsen LB, Kaas A, Kocova M, Chiarelli F, Orskov C, et al. Meal-stimulated glucagon release is associated with postprandial blood glucose level and does not interfere with glycemic control in children and adolescents with new-onset type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):2910-6.
168. Meier JJ, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in biology and pathology. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21(2):91-117.

169. Parker HE, Habib AM, Rogers GJ, Gribble FM, Reimann F. Nutrient-dependent secretion of glucose-dependent insulinotropic polypeptide from primary murine K cells. *Diabetologia*. 2009;52(2):289-98.
170. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20 Suppl 1:5-21.
171. Parker HE, Reimann F, Gribble FM. Molecular mechanisms underlying nutrient-stimulated incretin secretion. *Expert Rev Mol Med*. 2010;12:e1.
172. Kieffer TJ, Francis Habener J. The Glucagon-Like Peptides. *Endocrine Reviews*. 1999;20(6):876-913.
173. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993;36(8):741-4.
174. Salvatore T, Nevola R, Pafundi PC, Monaco L, Ricozzi C, Imbriani S, et al. Incretin hormones: the link between glycemic index and cardiometabolic diseases. *Nutrients*. 2019;11(8).
175. Chabot F, Caron A, Laplante M, St-Pierre D. Interrelationships between ghrelin, insulin and glucose homeostasis: Physiological relevance. *World journal of diabetes*. 2014;5:328-41.
176. Vestergaard E, Gormsen L, Jessen N, Lund S, Hansen T, Moller N, et al. Ghrelin infusion in humans induces acute insulin resistance and lipolysis independent of growth hormone signaling. *Diabetes*. 2008;57:3205-10.
177. Ueno H, Nakazato M. Is ghrelin a glucagon-like peptide-1 secretagogue? *J Diabetes Investig*. 2016;7(4):466-7.
178. Pekcan G. Beslenme Durumunun Saptanması. Baysal A, editör. *Diyet El Kitabı*. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2011. p. 65-116.
179. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-7.
180. Beslenme Bilgi Sistemi - BeBİS. Versiyon 8.2. İstanbul;2019.
181. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. Washington, DC: The National Academies Press; 2005.
182. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(1):5-56.
183. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2281.
184. Wolever TM, Yang M, Zeng XY, Atkinson F, Brand-Miller JC. Food glycemic index, as given in glycemic index tables, is a significant determinant of glycemic responses elicited by composite breakfast meals. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6):1306-12.

185. Dodd H, Williams S, Brown R, Venn B. Calculating meal glyceic index by using measured and published food values compared with directly measured meal glyceic index. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(4):992-6.
186. Pi-Sunyer FX. Glyceic index and disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):290s-8s.
187. Carbohydrates in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. *FAO Food Nutr Pap.* 1998;66:1-140.
188. Brouns F, Bjorck I, Frayn KN, Gibbs AL, Lang V, Slama G, et al. Glycaemic index methodology. *Nutrition Research Reviews.* 2005;18(1):145-71.
189. Le Floch JP, Escuyer P, Baudin E, Baudon D, Perlemuter L. Blood glucose area under the curve. Methodological aspects. *Diabetes Care.* 1990;13(2):172-5.
190. IBM Corp, Released 2015. IBM Statistical Package for the Social Sciences. SPSS for Windows, Versiyon 23.0. [Elektronik Sürüm]. Armonk, NY.
191. Alpar R. Spor, Sağlık ve Eğitim Bilimlerinde Örneklerle Uygulamalı İstatistik ve Geçerlilik Güvenirlik. Ankara: Detay Yayıncılık; 2018.
192. Scott E, McGrath R, Januszewski A, Calandro D, Hardikar A, O'Neal D, et al. HbA1c variability in adults with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy compared to multiple daily injection (MDI) treatment. *BMJ Open.* 2019;9:e033059.
193. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2010;47(1):77-81.
194. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):Cd005103.
195. Pinelli L, Rabbone I, Salardi S, Toni S, Scaramuzza A, Bonfanti R, et al. Insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: The Italian viewpoint. *Acta Bio-medica : Atenei Parmensis.* 2008;79:57-64.
196. Cameron FJ, Garvey K, Hood KK, Acerini CL, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes in adolescence. *Pediatric Diabetes.* 2018;19(S27):250-61.
197. Wiegand S, Raile K, Reinehr T, Hofer S, Näke A, Rabl W, et al. Daily insulin requirement of children and adolescents with type 1 diabetes: effect of age, gender, body mass index and mode of therapy. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(4):543-9.
198. Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr.* 1987;110(3):481-7.
199. Bachran R, Beyer P, Klinkert C, Heidtmann B, Rosenbauer J, Holl RW. Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin

- infusion (CSII) differ for preschool children, prepubertal children, adolescents and young adults. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(1):1-5.
200. Jaser SS, Grey M. A Pilot study of observed parenting and adjustment in adolescents with type 1 diabetes and their mothers. *Journal of Pediatric Psychology*. 2010;35(7):738-47.
  201. Almeida AC, Leandro ME, Pereira MG. Adherence and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: the moderating role of age, gender, and family support. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*. 2020;27(2):247-55.
  202. Chillarón J, Benaiges D, Mane L, Pedro-Botet J, Le-Roux J. Obesity and type 1 diabetes mellitus management. *Minerva endocrinologica*. 2014;40.
  203. Jacob AN, Salinas K, Adams-Huet B, Raskin P. Potential causes of weight gain in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(4):404-11.
  204. Torbay N, Bracco EF, Geliebter A, Stewart IM, Hashim SA. Insulin increases body fat despite control of food intake and physical activity. *Am J Physiol*. 1985;248(1 Pt 2):R120-4.
  205. Gunn D, Mansell P. Glycaemic control and weight 7 years after Dose Adjustment For Normal Eating (DAFNE) structured education in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2012;29(6):807-12.
  206. Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes--causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(6):799-812.
  207. Liu H-Y, Cao SY, Hong T, Han J, Liu Z, Cao W. Insulin is a stronger inducer of insulin resistance than hyperglycemia in mice with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *J Biol Chem*. 2009;284(40):27090-100.
  208. Purnell JQ, Weyer C. Weight effect of current and experimental drugs for diabetes mellitus: from promotion to alleviation of obesity. *Treat Endocrinol*. 2003;2(1):33-47.
  209. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(4):398-404.
  210. Plamper M, Gohlke B, Woelfle J, Konrad K, Rohrer T, Hofer S, et al. Interaction of pubertal development and metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2017;2017:8615769.
  211. Bonfig W, Kapellen T, Dost A, Fritsch M, Rohrer T, Wolf J, et al. Growth in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2012;160(6):900-3.e2.
  212. Khadilkar V, Parthasarathy L, Mallade B, Khadilkar A, Chiplonkar S, Borade A. Growth status of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013;17(6):1057-60.

213. Bizzarri C, Timpanaro TA, Matteoli MC, Patera IP, Cappa M, Cianfarani S. Growth trajectory in children with type 1 diabetes mellitus: the impact of insulin treatment and metabolic control. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(3):172-7.
214. Parthasarathy L, Khadilkar V, Chiplonkar S, Khadilkar A. Longitudinal growth in children and adolescents with type 1 diabetes. *Indian Pediatr*. 2016;53(11):990-2.
215. Gökşen D, Atik Altınok Y, Ozen S, Demir G, Darcan S. Effects of carbohydrate counting method on metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(2):74-8.
216. Kadłubiska A, Małachowska B, Noiszewska K, Fendler W, Głowińska-Olszewska B, Bossowski A, et al. Five-year observation of the relationship between body mass index and glycated hemoglobin in children with Type 1 diabetes mellitus. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2018;78(5):398-406.
217. Cengizhan MB. Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda karbonhidrat sayımı yönteminin metabolik kontrol ve yaşam kalitesi ile ilişkisi [Yüksek lisans tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2019.
218. Eliuz B. Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanların enerji ve besin öğeleri alımlarının değerlendirilmesi [Yüksek lisans tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2012.
219. Powers MA, Gal RL, Connor CG, Mangan M, Maahs DM, Clements MA, et al. Eating patterns and food intake of persons with type 1 diabetes within the T1D exchange. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018;141:217-28.
220. Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Ankara;2015.
221. Mayer-Davis EJ, Nichols M, Liese AD, Bell RA, Dabelea DM, Johansen JM, et al. Dietary intake among youth with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Am Diet Assoc*. 2006;106(5):689-97.
222. Gilbertson HR, Reed K, Clark S, Francis KL, Cameron FJ. An audit of the dietary intake of Australian children with type 1 diabetes. *Nutrition & Diabetes*. 2018;8(1):10.
223. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wang DD, Chiuve SE, et al. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease: A prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(14):1538-48.
224. Sacks Frank M, Lichtenstein Alice H, Wu Jason HY, Appel Lawrence J, Creager Mark A, Kris-Etherton Penny M, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(3):e1-e23.

225. Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K, Fraser GE, Goldbourt U, Heitmann BL, et al. Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies. *Arch Intern Med.* 2004;164(4):370-6.
226. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2008;31(Supplement 1):S61.
227. Faulkner MS, Chao WH, Kamath SK, Quinn L, Fritschi C, Maggiore JA, et al. Total homocysteine, diet, and lipid profiles in type 1 and type 2 diabetic and nondiabetic adolescents. *J Cardiovasc Nurs.* 2006;21(1):47-55.
228. Thomson R, Adams L, Anderson J, Maftai O, Couper J, Giles L, et al. Australian children with type 1 diabetes consume high sodium and high saturated fat diets: Comparison with national and international guidelines. *J Paediatr Child Health.* 2019;55(10):1188-93.
229. Anderson J, Couper JJ, Toome S, Mpundu-Kaambwa C, Giles LC, Gent R, et al. Dietary sodium intake relates to vascular health in children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes.* 2018;19(1):138-42.
230. Laitinen TT, Pahkala K, Magnussen CG, Viikari JSA, Oikonen M, Taittonen L, et al. Ideal cardiovascular health in childhood and cardiometabolic outcomes in adulthood the cardiovascular risk in young finns study. *Circulation.* 2012;125(16):1971-8.
231. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *Jama.* 2002;287(18):2414-23.
232. Parillo M, Annuzzi G, Rivellesse A, Bozzetto L, Alessandrini R, Riccardi G, et al. Effects of meals with different glycaemic index on postprandial blood glucose response in patients with Type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic medicine : A Journal of the British Diabetic Association.* 2011;28:227-9.
233. Nansel TR, Gellar L, McGill A. Effect of varying glycemic index meals on blood glucose control assessed with continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes on basal-bolus insulin regimens. *Diabetes Care.* 2008;31(4):695-7.
234. Liese AD, Schulz M, Fang F, Wolever TMS, D'Agostino RB, Sparks KC, et al. Dietary glycemic index and glycemic load, carbohydrate and fiber intake, and measures of insulin sensitivity, secretion, and adiposity in the insulin resistance atherosclerosis Study. *Diabetes Care.* 2005;28(12):2832.
235. Rizkalla SW, Taghririd L, Laromiguiere M, Huet D, Boillot J, Rigoir A, et al. Improved plasma glucose control, whole-body glucose utilization, and lipid profile on a low-glycemic index diet in type 2 diabetic men: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2004;27(8):1866-72.
236. Ketema EB, Kibret KT. Correlation of fasting and postprandial plasma glucose with HbA1c in assessing glycemic control; systematic review and meta-analysis. *Arch Public Health.* 2015;73:43.



237. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu, Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/TBSA-Beslenme-Yayini.pdf>, Erişim tarihi: 25 Aralık 2020.
238. Sheehan JP. Fasting hyperglycemia: etiology, diagnosis, and treatment. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2004;6(4):525-33.
239. Paterson MA, Smart CEM, Lopez PE, McElduff P, Attia J, Morbey C, 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):592-8.
240. Winiger G, Keller U, Laager R, Girard J, Berger W. Protein content of the evening meal and nocturnal plasma glucose regulation in type-I diabetic subjects. *Horm Res*. 1995;44(3):101-4.
241. Smart CE, Evans M, O'Connell SM, McElduff P, Lopez PE, Jones TW, 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):3897-902.
242. Evans M, Smart CEM, Paramalingam N, Smith GJ, Jones TW, King BR, et al. Dietary protein affects both the dose and pattern of insulin delivery required to achieve postprandial euglycaemia in Type 1 diabetes: a randomized trial. *Diabetic Medicine*. 2019;36(4):499-504.
243. Lodefalk M, Aman J, Bang P. Effects of fat supplementation on glycaemic response and gastric emptying in adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(9):1030-5.
244. Van der Hoogt M, Van Dyk JC, Dolman RC, Pieters M. Protein and fat meal content increase insulin requirement in children with type 1 diabetes - Role of duration of diabetes. *J Clin Transl Endocrinol*. 2017;10:15-21.
245. Bell KJ, Fio CZ, Twigg S, Duke SA, Fulcher G, Alexander 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.
246. Bozzetto L, Alderisio A, Giorgini M, Barone F, Giacco A, Riccardi G, 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):518-24.
247. Bell KJ, Toschi E, Steil GM, Wolpert HA. 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):1631-4.
248. Gingras V, Bonato L, Messier V, Roy-Fleming A, Smaoui MR, Ladouceur M, et al. Impact of macronutrient content of meals on postprandial glucose

- control in the context of closed-loop insulin delivery: A randomized cross-over study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(11):2695-9.
249. Neu A, Behret F, Braun R, Herrlich S, Liebrich F, Loesch-Binder M, et al. Higher glucose concentrations following protein and fat-rich meals: The Tuebingen Grill Study: a pilot study in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(8):587-91.
  250. 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(4):317-21.
  251. Kordonouri O, Hartmann R, Remus K, Bläsing 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. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(7):540-4.
  252. Lee SW, Cao M, Sajid S, Hayes M, Choi L, Rother C, et al. The dual-wave bolus feature in continuous subcutaneous insulin infusion pumps controls prolonged post-prandial hyperglycaemia better than standard bolus in Type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab*. 2004;17(4):211-6.
  253. Carstensen S, Huber J, Schönauer M, Thomas A. Effects of evening meals with complex nutrient content on the nocturnal blood glucose levels of type 1 diabetes patients. *Diabetologia*. 2010;53:S403-4.
  254. Lopez PE, Evans M, King BR, Jones TW, Bell K, McElduff P, et al. A randomized comparison of three prandial insulin dosing algorithms for children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2018;35(10):1440-7.
  255. Kendall CWC, Augustin LSA, Emam A, Josse AR, Saxena N, Jenkins DJA. The glycemic index: methodology and use. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme*. 2006;11:43-56.
  256. Sardá FAH, Giuntini EB, Nazare J-A, KÖNig D, Bahia LR, Lajolo FM, et al. Effectiveness of carbohydrates as a functional ingredient in glycemic control. *Food Science and Technology*. 2018;38:561-76.
  257. Eelderink C, Moerdijk-Poortvliet TC, Wang H, Schepers M, Preston T, Boer T, et al. The glycemic response does not reflect the in vivo starch digestibility of fiber-rich wheat products in healthy men. *J Nutr*. 2012;142(2):258-63.
  258. Miller CK, Gabbay RA, Dillon J, Apgar J, Miller D. The effect of three snack bars on glycemic response in healthy adults. *Journal of the American Dietetic Association*. 2006;106(5):745-8.
  259. Venn BJ, Green TJ. Glycemic index and glycemic load: measurement issues and their effect on diet–disease relationships. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2007;61(1):S122-S31.
  260. Lan-Pidhainy X, Wolever TMS. The hypoglycemic effect of fat and protein is not attenuated by insulin resistance. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010;91(1):98-105.

261. Moghaddam E, Vogt JA, Wolever TMS. The effects of fat and protein on glycemic responses in nondiabetic humans vary with waist circumference, fasting plasma insulin, and dietary fiber intake. *J Nutr.* 2006;136(10):2506-11.
262. Lopez PE, Evans M, King BR, Jones TW, Bell K, McElduff P, et al. A randomized comparison of three prandial insulin dosing algorithms for children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine.* 2018;35(10):1440-7.
263. Błazik M, Pańkowska E. The effect of bolus and food calculator Diabetics on glucose variability in children with type 1 diabetes treated with insulin pump: the results of RCT. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(7):534-9.
264. Ivan Q, Eva T, Cristina R, Ángel N. Physiology of the pancreatic  $\alpha$ -cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *Journal of Endocrinology.* 2008;199(1):5-19.
265. Usami M, Seino Y, Seino S, Takemura J, Nakahara H, Ikeda M, et al. Effects of high protein diet on insulin and glucagon secretion in normal rats. *J Nutr.* 1982;112(4):681-5.
266. Wikarek T, Kocełak P, Owczarek AJ, Chudek J, Olszanecka-Glinianowicz M. Effect of dietary macronutrients on postprandial glucagon and insulin release in obese and normal-weight women. *International Journal of Endocrinology.* 2020;2020:Article ID 4603682.
267. Fredheim S, Andersen M-LM, Pörksen S, Nielsen LB, Pipper C, Hansen L, et al. The influence of glucagon on postprandial hyperglycaemia in children 5 years after onset of type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2015;58(4):828-34.
268. Karhunen LJ, Juvonen KR, Huotari A, Purhonen AK, Herzig KH. Effect of protein, fat, carbohydrate and fibre on gastrointestinal peptide release in humans. *Regul Pept.* 2008;149(1-3):70-8.
269. Göksu UA, Ünal A. Incretin based therapies in type 2 diabetes mellitus. *Kafkas Journal of Medical Sciences.* 2017;7(2):174-80.
270. Marroquí L, Alonso-Magdalena P, Merino B, Fuentes E, Nadal A, Quesada I. Nutrient regulation of glucagon secretion: involvement in metabolism and diabetes. *Nutr Res Rev.* 2014;27(1):48-62.
271. Brynes AE, Frost GS, Edwards CM, Ghatei MA, Bloom SR. Plasma glucagon-like peptide-1 (7-36) amide (GLP-1) response to liquid phase, solid phase, and meals of differing lipid composition. *Nutrition.* 1998;14(5):433-6.
272. Thomsen C, Storm H, Holst J, Hermansen K. Differential effects of saturated and monounsaturated fats on postprandial lipemia and glucagon-like peptide 1 responses in patients with type 2 diabetes. *The American journal of clinical nutrition.* 2003;77:605-11.
273. Thombare K, Ntika S, Wang X, Krizhanovskii C. Long chain saturated and unsaturated fatty acids exert opposing effects on viability and function of

- GLP-1-producing cells: Mechanisms of lipotoxicity. *PloS one*. 2017;12(5):e0177605-e.
274. Richards P, Pais R, Habib AM, Brighton CA, Yeo GSH, Reimann F, et al. High fat diet impairs the function of glucagon-like peptide-1 producing L-cells. *Peptides*. 2016;77:21-7.
  275. Vilsbøll T, Krarup T, Sonne J, Madsbad S, Vølund A, Juul AG, et al. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(6):2706-13.
  276. Lodefalk M, Carlsson-Skwirut C, Holst JJ, Aman J, Bang P. Effects of fat supplementation on postprandial GIP, GLP-1, ghrelin and IGFBP-1 levels: a pilot study on adolescents with type 1 diabetes. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(5):355-62.
  277. Bergman BC, Howard D, Schauer IE, Maahs DM, Snell-Bergeon JK, Eckel RH, et al. Features of hepatic and skeletal muscle insulin resistance unique to type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1663-72.
  278. Kaul K, Apostolopoulou M, Roden M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2015;64(12):1629-39.
  279. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiological Reviews*. 2007;87(2):507-20.
  280. Gormsen LC, Nielsen C, Jessen N, Jørgensen JO, Møller N. Time-course effects of physiological free fatty acid surges on insulin sensitivity in humans. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011;201(3):349-56.
  281. Van Waarde WM, Odink RJ, Rouwé C, Stellaard F, Westers M, Vonk RJ, et al. Postprandial chylomicron clearance rate in late teenagers with diabetes mellitus type 1. *Pediatric Research*. 2001;50(5):611-7.
  282. Puga GM, Meyer C, Mandarino LJ, Katsanos CS. Postprandial spillover of dietary lipid into plasma is increased with moderate amounts of ingested fat and is inversely related to adiposity in healthy older men. *J Nutr*. 2012;142(10):1806-11.

## 9. EKLER

### EK-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Ebeveyn/vasi için)

#### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Ebeveyn/vasi için)

Çocuğunuzun dahil olduğu bu çalışma bilimsel bir araştırma olup araştırmanın adı “Tip 1 diyabetli adölesanlarda protein ve yağların postprandiyal glisemik yanıtı etkisi ve bu yanıtın insülin rejimiyle yönetiminin incelenmesi” dir. Araştırmanın amacı, insülin pompa tedavisi alan Tip 1 diyabetli gençlerde besinlerle alınan proteinlerin ve yağların kan şekeri üzerine etkisini gözlemlemek ve öğünde uygulanacak insülin dozunun hesaplanmasında doğru yönteme karar vermektir. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 15 kişidir. Bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz.

Araştırmayı ben Dr. Zeynep Alev ÖZÖN, diyetisyen Nurcan BAĞLAM ve başka bazı doktorlar birlikte yapıyoruz. Bu araştırmada sizlere kontrol için hastaneye geldiğiniz zaman çalışma konusunda bilgilendirme yapılarak katılmak istediğiniz takdirde belirlenen günlerde hastaneye davet edilerek çalışma yürütülecektir. Çocuğunuza bu araştırma hakkında anlayacağı şekilde bilgilendirme yapılacak ve araştırmaya katılımı için rızası alınacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde çalışma için öngörülen süre 15 gündür. Çalışmadan istediğiniz zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak ayrılabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz ya da tamamlamadan ayrılmanız halinde çocuk endokrin bölümünde ya da hastanenin herhangi bir biriminde çalışan doktorlar ya da sağlık personelinin size bakışlarında, tutumlarında değişiklik, en ufak bir olumsuzluk olmayacaktır.

Çalışma 8 saatlik gece açlığından sonra sabah saatlerinde bir kahvaltı öğünü ve bundan sonraki 6 saatlik süreyi kapsayacaktır. Uygulama güçlüğü doğurabileceğinden art arda günler şeklinde değil üçer günlük boşluk olacak şekilde kahvaltı öğünleri verilecektir. Bu işlem 3'er gün arayla 4 ayrı gün sabahtan öğlen saatine dek sürecektir. Kahvaltı öğününde birisi standart, diğer üçü protein ve yağdan zengin 4 öğünden 1 tanesi servis edilecek olup her seferinde farklı bir insülin rejimi uygulanacaktır. Bu nedenle çalışma kapsamında toplamda 4 gün hastanede bulunmanız istenecektir. Öğündeki insülin uygulaması çocuk endokrin bölümünde ben ya da diğer doktorlar tarafından hesaplanarak insülin pompasından gönderilecek ve öğünden sonra 6 saat süreyle hem sürekli kan şekeri izleme sistemi (Abbott Freestyle Libre) yardımıyla hem de parmak ucundan kan şekeri ölçümü (Abbott Freestyle Precision Pro ile) yapılacaktır. Dört ayrı günde yürütülecek bu uygulamalar 15 günlük bir zaman diliminde tamamlanacaktır. Çalışma sürecinde çocuğunuzun kullanmakta olduğu insülin NovoRapid® veya Humalog®'a devam edilecektir. Kullanılacak olan insülinler insan insülininin değiştirilmiş bir formudur. NovoRapid® veya Humalog® pankreas tarafından yapılan doğal bir hormon olan insan insülinine çok benzemektedir. NovoRapid® veya Humalog® şeker hastalığını

**Ebeveyn/yasal vasi adı soyadı:**

İmza:

Tarih:

tedavi etmek için kullanılır, çok hızlı etki eder ve insan insülinine göre etkisi (2-5 saat) daha kısa sürede sona erer. Hızlı etkili olduğu için genellikle yemeklerden hemen önce uygulanmalıdır. Gerekğinde öğünlerden hemen sonra da uygulanabilir. Bu araştırma sonucunda elde edilen veriler ile özellikle yağ ve proteinli gıdalardan oluşan öğünlerde en ideal insülin uygulamasının nasıl olacağını belirlemeyi hedeflemekteyiz. Bu araştırmanın sonuçları yalnız çocuğunuza değil çocuğunuz gibi başka Tip 1 diyabetli çocuk ve gençler için yararlı bilgiler sağlayacaktır. Ancak çalışma sonucunda beklenen yarar sağlanamazsa bu durum hakkında da bilgilendirileceksiniz. Bu çalışmadaki insülin uygulamaları pompa kullanan diyabetliler tarafından zaten kullanılmakta olmasına karşın en ideal yöntemin hangisi olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu araştırma sırasında öğün için kullanılacak insülin dozlarının belirlenmesinde çocuğunuzun kullandığı karbonhidrat insülin oranları temel alınacağından kan şekerinde çok çarpıcı bir düşme (hipoglisemi) ya da yükselme (hiperglisemi) beklenmese de günlük yaşamda insülin uygulamalarında da olduğu gibi kan şekerinde düşme veya yükselme söz konusu olabilir. Kan şekerinde düşme ya da yükselme olduğu takdirde kan şekerini hedef aralığa getirmek için her zaman kullanılan yöntemler (düşük kan şekerini düzeltmek için karbonhidrat içeren gıdaların alımı/kan şekeri yüksekliğini düzeltmek için düzeltme dozunda ek insülin kullanılması) uygulanacaktır. Öğünler ve insülin uygulamaları ile araştırmanın nasıl yürütüleceği aşağıda ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Çalışmadan önce;

- 3 günlük besin tüketimi ve kan şekeri ölçüm kaydı (yemekli profil) tutmanız istenecektir.
- Çocuğunuzun bireysel karbonhidrat/insülin (K/İ) oranları yeniden gözden geçirilecektir.
- Çocuğunuzun vücut ağırlığı ve boy ölçümleri alınacaktır.
- Anne-babanın eğitim durumu, kardeş sayısı ve aile yapınıza (çekirdek, geniş, parçalanmış) dair bazı sorular sorulacaktır.
- Çocuğunuzdan çalışma öğünlerinin (test öğünleri-test kahvaltıları) uygulanmasından önceki 24 saat içinde spor/egzersiz yapmaması istenecektir.

Çalışma sırasında;

- Çalışmada kullanılacak test öğünleri iki türdür. Birisi standart öğün (bir kez), diğeri protein ve yağ içeriği yüksek öğündür (üç kez). Test öğünlerini tüketmek ve insülin uygulamalarını gerçekleştirmek için çocuğunuz hastaneye 4 farklı günde davet edilecek ve öğünlerden birisini tüketecektir. Standart test öğünü ideal karbonhidrat-protein-yag bileşeninden oluşan test öğünü olup bu öğündeki insülin dozu karbonhidrat sayımı ve çocuğunuzun karbonhidrat insülin oranıyla belirlenecektir. Yağ ve protein içeriği yüksek test öğünü ise günlük yaşamda da çocuğunuzun kimi zaman tükettiği (örneğin menemen, iskender vb) protein ve yağ içeriği olağandan daha yüksek bir öğündür. Yağ-protein içeriği yüksek test öğünü yukarıda da

**Ebeveyn/yasal vasi adı soyadı:**

İmza:

Tarih:

belirtildiği gibi 3 farklı günde toplam 3 kez uygulanacak olup her seferinde öğün için uygulanacak insülin dozu farklı hesaplanacaktır. Bir seferinde yalnız karbonhidrat sayımı ve karbonhidrat insülin oranıyla; bir başka sefer karbonhidrat sayımına ek olarak yağ sayımı da yapıp çift dalga bolusu kullanılarak; nihayet üçüncü bir seferde de karbonhidrat sayımına ek olarak hem yağ hem de protein sayımı ve son ikisinden gelen kalori miktarı göz önünde bulundurularak hesaplanacaktır. İnsülin dozlarının hesaplamasını test öğünü sırasında çocuğunuzla ilgilenen çocuk endokrinoloji doktoru yapacak; aynı doktor pompa bolus ayarını düzenleyecektir. Farklı test öğünleri ve insülin dozları bizler tarafından **herhangi bir sıraya göre değil rastgele** bir sırayla uygulanacaktır. Hastaneye uygulama için geldiğinizde hangi test öğününün uygulanacağı ve insülin dozunun yukarıdaki yöntemlerden hangisi kullanılarak hesaplanacağını bilmemeniz araştırmanın sağlıklı sonuç vermesi için önemlidir. Öte yandan test öğünü ya da insülin hesaplama yöntemini bilmiyor olmanız çocuğunuz için bir risk ya da sorun oluşturmayacaktır. Öğünden sonra 6 saat süreyle şeker düzeylerinin izlemi iki ayrı yöntemle (parmak ucundan kan şekeri ölçümü ve sürekli şeker izleme sistemi) yapılacağından şeker düzeyinde düşme ya da yükselme olduğu takdirde buna müdahale edilmesi mümkün olacaktır. Ayrıca hesaplamalarda çocuğunuzun karbonhidrat insülin oranı ve insülin duyarlılık faktörü temel alınacaktır.

- İlk test öğününden bir/iki gün önce çocuğunuzun koluna sürekli kan şekeri izleme sistemi için insülin pompa kateterine benzer bir kateter yerleştirilecektir. Bu kateterin işlevi koldan şeker düzeyinin sürekli olarak ölçülmesi ve alıcının hafızasına kaydedilmesidir. Bu kateterin uygulandığı yerde kalma süresi 14 gündür. Böylece 14 gün boyunca şeker düzeyinin sürekli izlenmesi olanaklı olacaktır. Bu çalışma sırasında kullanılacak veri her bir test öğününden 30 dakika öncesinden başlayarak öğünden 6 saat sonrasına dek elde edilen ölçümlerdir. Sürekli şeker izleminde Abbott Freestyle Libre sürekli kan şekeri ölçüm sistemi kullanılacaktır. Bu sisteme ilişkin tanıtıcı bilgiyi doktorlarınız uygulamadan önce size ve çocuğunuza vereceklerdir.
- Test öğünlerinin uygulandığı günlerde yukarıdaki sistem dışında öğün tüketiminden sonraki her saat başında parmak ucundan kan şekeri ölçümü (Abbott Freestyle Precision Pro ile) de yapılacaktır.
- Test öğünü için hastaneye geldiğiniz sürede iki gün sabah kolundan damarına bir kateter yerleştirilerek damar yolu açılacaktır. Bunun amacı kan örneklerinin tamamının aynı yoldan alınabilmesi, her seferinde yeniden iğne kullanılmaması, çocuğunuzun canı yanmaması içindir. Test öğününün başlangıcında, öğünden sonraki 30. 60. 90. 120. 240. 360. dakikalarda toplam 7 seferde aynı damar yolundan her biri 1 mililitre test öğünü boyunca toplam olarak 7 ml kan örnekleri alınacaktır. Bu kan örneklerini almanın amacı kan

**Ebeveyn/yasal vasi adı soyadı:**

İmza:

Tarih:

şekeri üzerine etkisi olduğu düşünülen bazı hormon (glukagon, GLP-1) ve biyokimyasalların (glukoz, serbest yağ asidi) düzeyini ölçmektir.

- Kan almak üzere damarına kateter yerleştirilmesi, sürekli kan şekeri ölçüm sistemi uygulaması ve parmak ucundan kan şekeri ölçüm uygulamaları çocuğunuzun bir miktar acı duymasına neden olabilir, ancak çabuk geçecektir. Bunun dışında bu işlemlerin çocuğunuza herhangi bir zararı bulunmamaktadır.
- Çocuğunuz çalışma sırasında hastanede geçireceği 6 saatlik test süresinde 500 ml-2,5 su bardağına kadar su tüketebilir, ancak çay/kahve ya da enerji içermeyen içeceklerden tüketmesi olanaklı olmayacaktır.
- Çalışma sırasında hızlı etkili insülinlerin kullanımı ile hiperglisemi (kan şekerinde yükselme), hipoglisemi (kan şekerinde düşme), insülin uygulama bölgesi reaksiyonları (kızarıklık, ağrı, şişme, kaşıntı) gibi yan etkiler gelişebilir.
  - Kan şekerinin 70 mg/dL'nin altına düşmesi (kan şekeri düşüklüğü-hipoglisemi) durumunda test sonlandırılacak ve 1 çay bardağı meyve suyu verilerek 15 dk sonra çocuğunuzun kan şekerinin yükselip yükselmediği kontrol edilecek, kan şekeri düzeyi hedef aralığa yükselmediyse basit karbonhidrat bundan 20 dk sonra yağ da içeren karbonhidratlı gıdalar (süt, bisküvi, tost, yoğurt,vb) verilerek takip edilecektir.
  - Kan şekerinin 300 mg/dL'nin üzerine çıkması (hiperglisemi) durumunda çalışma sonlandırılarak çocuğunuzun kan şekerini düzeltmek amacıyla kendi düzeltme dozuna göre ek doz insülin uygulanacak ve şeker düzeyi izlenecektir.
  - Her iki halde de bu gelişmelerden sonra yukarıda anlatılan ölçümler ya da kan alma işlemlerine devam edilmeyecektir.
  - İnsülin uygulama bölgesinde kızarıklık, ağrı, şişme, kaşıntı meydana geldiğinde genellikle birkaç haftaya kadar düzelir, belirlenen insülin uygulama yeri değiştirilir. Nadir durumlarda insülin uygulama bölgesinde yaşanan ağrı, kızarıklık, kaşıntı, şişme gibi durumlar NovoRapid®/Humalog® kullanımına son vermeyi gerektirebilir, bu durumda sorumlu hekim gözetiminde NovoRapid®/Humalog® kullanımı sonlandırılacaktır.
- Kahvaltı öğününden sonraki izlem süresince (6 saat süreyle) çocuğunuzun egzersiz yapması ya da fazladan enerji tüketmesi çalışma verilerini olumsuz etkileyeceğinden fiziksel aktivite yapmaması gerekecektir (oturarak yapılan aktiviteler tercih edilecek, tv seyretme, bilgisayar oyunları, kitap okuma, ödev hazırlama gibi). Bu durum insülin pompasının ilk ayarları yapıldığı günlerdeki uygulamaya benzer biçimdedir; ancak süresi test öğününden sonraki 6 saatten uzun olmayacaktır.

**Ebeveyn/yasal vasi adı soyadı:**

İmza:

Tarih:



Çocuğunuza ve size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgiler gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileri verilmeyecektir. Ancak araştırmanın izleyicileri, denetleyiciler, bilimsel etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerine ulaşabilir. Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiği takdirde bu konuda kararınızı verebilmeniz için zaman geçirmeden bilgilendirileceksiniz. Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz ama çocuğunuzun adını söylemeyeceğiz.

Bu araştırmaya katılmak sizin ve çocuğunuzun isteğine bağlı ve istemezseniz katılmazsınız. Bu nedenle hiç kimse size kızmaz ya da küsmez. Size tutumlarında bir değişiklik olmaz. Önce katılmayı kabul etseniz bile sonradan istediğiniz herhangi bir aşamada devam etmekten vazgeçebilirsiniz, bu tamamen size bağlı. Kabul etmediğiniz durumda da doktorlar muayene ve diğer işlemlerde çocuğunuza ve size önceden olduğu gibi iyi davranır, sizinle ilişkilerinde değişiklik olmaz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle çocuğunuza ve size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; yol masrafınız ve kahvaltı öğünleri bizler tarafından karşılanacaktır. Ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Aklınıza şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğiniz zaman bana sorabilirsiniz. 05326734827 no.lu telefondan ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü'nden bana ulaşabilirsiniz. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsanız aşağıya lütfen adını ve soyadını yazarak imzanızı atınız. İmzaladıktan sonra size bu formun bir kopyası verilecektir.

***(Gönüllünün Beyanı)***

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde Dr. Zeynep Alev ÖZÖN ve diyetisyen Nurcan BAĞLAM tarafından araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili bilgiler bana yazılı ve sözlü olarak aktarıldı ve ilgili metni okudum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamızla katılmayı kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımızı, istediğimiz zaman gerekçe göstererek ayrılabilirim gibi hiçbir gerekçe göstermeden de araştırmadan ayrılabilirimizi; ayrıca kendi isteğimize bakılmaksızın test öğünlerinin tüketimi için hastaneye gelmediğimizde araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimizi biliyorum. Bu koşullarda çocuğumun çalışmaya katılmasını, kahvaltı test öğünlerini tüketmesini ve öğünden önce ve sonra yukarıda anlatılan kan alma işlemlerini kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Araştırmacının adı soyadı:** Prof. Dr. Zeynep Alev ÖZÖN

İmza:

Tarih:

**Ebeveyn/yasal vasi adı soyadı:**

İmza:

Tarih:

**EK-2: Yazılı Rıza Formu (12-15 yaş ve 16-18 yaş gönüllüler için)**

**YAZILI RIZA FORMU (12-15 yaş gönüllüler için)**

Sevgili Kardeşim,

Benim adım Dr. Zeynep Alev ÖZÖN. Tip 1 diyabetli gençlerde bir araştırma yapıyoruz. Amacımız bu gençlerde besinlerle alınan proteinlerin ve yağların kan şekeri üzerine etkisini gözlemek ve öğünde uygulanacak insülin dozunun hesaplanmasında doğru yöneme karar vermektir. Araştırma ile yeni bilgiler öğreneceğiz. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 15 kişidir. Bu araştırmaya katılmanı öneriyoruz.

Araştırmayı ben, diyetisyen Nurcan BAĞLAM ve başka bazı doktorlar birlikte yapıyoruz. Bu araştırmada sizlere kontrol için hastaneye geldiğiniz zaman çalışma konusunda bilgilendirme yapılarak katılmak istediğiniz takdirde belirlenen günlerde hastaneye davet edilerek çalışma yürütülecektir. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde çalışma için öngörülen süre 15 gündür. Çalışmadan istediğiniz zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak ayrılabilirsiniz. Çalışmaya katılmayı kabul etmemen ya da tamamlamadan ayrılan halinde çocuk endokrin bölümünde ya da hastanenin herhangi bir biriminde çalışan doktorlar ya da sağlık personelinin sana bakışlarında, tutumlarında değişiklik, en ufak bir olumsuzluk olmayacaktır.

Çalışma 8 saatlik gece açlığından sonra sabah saatlerinde bir kahvaltı öğünü ve bundan sonraki 6 saatlik süreyi kapsayacaktır. Uygulama güçlüğü doğurabileceğinden art arda günler şeklinde değil üçer günlük boşluk olacak şekilde kahvaltı öğünleri verilecektir. Bu işlem 4 ayrı seferde başka bir deyişle 4 ayrı gün sabahtan öğlen saatine dek sürecektir. Kahvaltı öğününde birisi standart, diğer üçü protein ve yağdan zengin 4 öğünden 1 tanesi servis edilecek olup her seferinde farklı bir insülin rejimi uygulanacaktır. Bu nedenle çalışma kapsamında toplamda 4 gün hastanede bulunman istenecektir. Öğündeki insülin uygulaması çocuk endokrin bölümünde ben ya da diğer doktorlar tarafından hesaplanarak insülin pompasından gönderilecek ve öğünden sonra 6 saat süreyle hem sürekli kan şekeri izleme sistemi yardımıyla hem de parmak ucundan kan şekeri ölçümü yapılacaktır. Dört ayrı günde yürütülecek bu uygulamaların her birisi üçer gün ara ile uygulanacak olup 15 günlük bir zaman diliminde uygulamalar tamamlanacaktır. Çalışma sürecinde kullanmakta olduğun insülin NovoRapid® veya Humalog®'a devam edilecektir. Kullanılacak olan insülinler insan insülininin değiştirilmiş bir formudur. NovoRapid® veya Humalog® pankreas tarafından yapılan doğal bir hormon olan insan insülinine çok benzemektedir. NovoRapid® veya Humalog® şeker hastalığını tedavi etmek için kullanılır, çok hızlı etki eder ve insan insülinine göre etkisi (2-5 saat) daha kısa sürede sona erer. Hızlı etkili olduğu için genellikle yemeklerden hemen önce uygulanmalıdır. Gerektiğinde öğünlerden hemen sonra da uygulanabilir.

**Gönüllünün adı soyadı:**

İmza:

Tarih:

Bu araştırma sonucunda elde edilen veriler ile özellikle yağ ve proteinli gıdalardan oluşan öğünlerde en ideal insülin uygulamasının nasıl olacağını belirlemenin mümkün olacağını düşünmekteyiz. Bu araştırmanın sonuçları yalnız sana değil senin gibi başka diyabetli çocuk ve gençler için yararlı bilgiler sağlayacaktır. Ancak çalışma sonucunda beklenen yarar sağlanamazsa bu durum hakkında da bilgilendirileceksin. Bu çalışmadaki insülin uygulamaları pompa kullanan diyabetliler tarafından zaten kullanılmakta olmasına karşın en ideal yöntemin hangisi olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu araştırma sırasında öğün için kullanılacak insülin dozlarının belirlenmesinde kendi kullandığın karbonhidrat insülin oranları temel alınacağından kan şekerinde çok çarpıcı bir düşme ya da yükselme beklenmese de günlük yaşamda insülin uygulamalarında da olduğu gibi kan şekerinde düşme veya yükselme söz konusu olabilir. Kan şekerinde düşme ya da yükselme olduğu takdirde kan şekerini hedef aralığa getirmek için her zaman kullanılan yöntemler (düşük kan şekerini düzeltmek için karbonhidrat içeren gıdaların alımı/kan şekeri yüksekliğini düzeltmek için düzeltme dozunda ek insülin kullanılması) uygulanacaktır. Aşağıda öğünler ve insülin uygulamaları ile araştırmanın nasıl yürütüleceği aşağıda ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Çalışmadan önce;

- 3 günlük besin tüketimi ve kan şekeri ölçüm kaydı (yemekli profil) tutman istenecektir.
- Bireysel karbonhidrat/insülin oranların yeniden gözden geçirilecektir.
- Vücut ağırlığı ve boy ölçümlerin alınacaktır.
- Anne-babanın eğitim durumu, kardeş sayısı ve aile yapısına (çekirdek, geniş, parçalanmış) dair bazı sorular sorulacaktır.
- Çalışma öğünlerinin (test öğünleri-test kahvaltıları) uygulanmasından önceki 24 saat içinde spor/egzersiz yapmaman istenecektir.

Çalışma sırasında;

- Çalışmada kullanılacak test öğünleri iki türdür. Birisi standart öğün (bir kez), diğeri protein ve yağ içeriği yüksek öğündür (üç kez). Standart test öğünü ideal karbonhidrat-protein-yag bileşeninden oluşan test öğünü olup bu öğündeki insülin dozu karbonhidrat sayımı ve kendi karbonhidrat insülin oranıyla belirlenecektir. Yağ ve protein içeriği yüksek test öğünü ise günlük yaşamda da kimi zaman tükettiğin (örneğin menemen, iskender vb) protein ve yağ içeriği olduğundan daha yüksek bir öğündür. Yağ-protein içeriği yüksek test öğünü yukarıda da belirtildiği gibi 3 farklı günde toplam 3 kez uygulanacak olup her seferinde öğün için uygulanacak insülin dozu farklı hesaplanacaktır. Bir seferinde yalnız karbonhidrat sayımı ve karbonhidrat insülin oranıyla; bir başka sefer karbonhidrat sayımına ek olarak yağ sayımı da yapıp çift dalga bolusu kullanılarak; nihayet üçüncü bir seferde de karbonhidrat sayımına ek olarak hem yağ hem de protein sayımı ve son ikisinden gelen kalori miktarı

**Gönüllünün adı soyadı:**

İmza:

Tarih:

göz önünde bulundurularak hesaplanacaktır. Bu test öğünlerini tüketmek ve insülin uygulamalarını gerçekleştirmek için hastaneye 4 farklı günde davet edilecek ve kahvaltı öğünü olarak yukarıda bahsedilen öğünlerden birisini tüketeceksin. İnsülin dozlarının hesaplamasını test öğünü sırasında seninle ilgilenen çocuk endokrinoloji doktoru yapacak; aynı doktor pompa bolus ayarını düzenleyecektir. Farklı test öğünleri ve insülin dozları bizler tarafından **herhangi bir sıraya göre değil rastgele** bir sırayla uygulanacaktır. Hastaneye uygulama için geldiğinde hangi test öğününün uygulanacağı ve insülin dozunun yukarıdaki yöntemlerden hangisi kullanılarak hesaplanacağını bilmemen araştırmanın sağlıklı sonuç vermesi için önemlidir. Öte yandan test öğünü ya da insülin hesaplama yöntemini bilmiyor olman senin için bir risk ya da sorun oluşturmayacaktır. Öğünden sonra 6 saat süreyle şeker düzeylerinin izlemi iki ayrı yöntemle (parmak ucundan kan şekeri ölçümü ve sürekli şeker izleme sistemi) yapılacağından şeker düzeyinde düşme ya da yükselme olduğu takdirde buna müdahale edilmesi mümkün olacaktır. Ayrıca hesaplamalarda kendi karbonhidrat insülin oranının (insülin duyarlılığın) temel alınacaktır.

- İlk test öğününden bir/iki gün önce koluna sürekli kan şekeri izleme sistemi için insülin pompa kateterine benzer bir kateter yerleştirilecektir. Bu kateterin işlevi koldan şeker düzeyinin sürekli olarak ölçülmesi ve alıcının hafızasına kaydedilmesidir. Bu kateterin uygulandığı yerde kalma süresi pompa setinden daha uzun olup 14 gündür. Böylece 14 gün boyunca şeker düzeyinin sürekli izlenmesi olanaklı olacaktır. Sürekli şeker izleminde Abbott Freestyle Libre sürekli kan şekeri ölçüm sistemi kullanılacaktır. Bu sisteme ilişkin tanıtıcı bilgiyi doktorların uygulamadan önce sana vereceklerdir. Bu sistem bir kateter uygulaması ile 14 gün süreyle şekerini sürekli olarak izleme olanağı sağlayacaktır. Bu çalışma sırasında kullanılacak veri her bir test öğününden 30 dakika öncesinden başlayarak öğünden 6 saat sonrasına dek elde edilen ölçümlerdir. Bununla birlikte 14 gün süreyle şeker düzeyini izlemede bu sistemden yararlanman olanaklı olacaktır.
- Test öğünlerinin uygulandığı günlerde yukarıdaki sistem dışında öğün tüketiminden sonraki her saat başında parmak ucundan kan şekeri ölçümü (Abbott Freestyle Precision Pro ile) de yapılacaktır.
- Test öğünü için hastaneye geldiğin sürede iki gün sabah kolundan damarına bir kateter yerleştirilerek damar yolu açılacaktır. Bunun amacı kan örneklerinin tamamının aynı yoldan alınabilmesi, her seferinde yeniden iğne kullanılmaması içindir. Test öğününün başlangıcında, öğünden sonraki 30. 60. 90. 120. 240. 360. dakikalarda toplam 7 seferde aynı damar yolundan her biri 1 mililitre test öğünü boyunca toplam olarak 7 ml (yaklaşık 1 yemek kaşığı) kan örnekleri alınacaktır. Bu kan örneklerini almanın amacı kan şekeri üzerine etkisi olduğu düşünülen bazı hormon (glukagon, GLP-1) ve biyokimyasalların (glukoz, serbest yağ asidi) düzeyini ölçmektir.

**Gönüllünün adı soyadı:**

İmza:

Tarih:

- Kan almak üzere damarına kateter yerleştirilmesi, sürekli kan şekeri ölçüm sistemi uygulaması ve parmak ucundan kan şekeri ölçüm uygulamaları bir miktar acı duymana neden olabilir, ancak çabuk geçecektir. Bunun dışında bu işlemlerin sana herhangi bir zararı bulunmamaktadır.
- Çalışma sırasında hastanede geçireceğin 6 saatlik test süresinde 500 ml-2,5 su bardağına kadar su tüketebilirsin, ancak çay kahve ya da enerji içermeyen içeceklerden tüketmen olanaklı olmayacaktır.
- Çalışma sırasında hızlı etkili insülinlerin kullanımı ile hiperglisemi (kan şekerinde yükselme), hipoglisemi (kan şekerinde düşme), insülin uygulama bölgesi reaksiyonları (kızarıklık, ağrı, şişme, kaşıntı) gibi yan etkiler gelişebilir.
  - Kan şekerinin 70 mg/dL'nin altına düşmesi durumunda test sonlandırılacak ve 1 çay bardağı meyve suyu verilerek 15 dk sonra kan şekerinin yükselip yükselmediği kontrol edilecek, kan şekeri düzeyi hedef aralığa yükselmediyse basit karbonhidrat bundan 20 dk sonra yağ da içeren karbonhidratlı gıdalar (süt, bisküvi, tost, yoğurt,vb) verilerek takip edilecektir.
  - Kan şekerinin 300 mg/dL'nin üzerine çıkması durumunda çalışma sonlandırılarak kan şekerini düzeltmek amacıyla kendi düzeltme dozuna göre ek doz insülin uygulanacak ve şeker düzeyin izlenecektir.
  - Her iki halde de bu gelişmelerden sonra yukarıda anlatılan ölçümler ya da kan alma işlemlerine devam edilmeyecektir.
  - İnsülin uygulama bölgesinde kızarıklık, ağrı, şişme, kaşıntı meydana geldiğinde genellikle birkaç haftaya kadar düzelir, belirlenen insülin uygulama yeri değiştirilir. Nadir durumlarda insülin uygulama bölgesinde yaşanan ağrı, kızarıklık, kaşıntı, şişme gibi durumlar NovoRapid®/Humalog® kullanımına son vermeyi gerektirebilir, bu durumda sorumlu hekim gözetiminde NovoRapid®/Humalog® kullanımı sonlandırılacaktır.
- Kahvaltı öğününden sonraki izlem süresince (6 saat süreyle) egzersiz yapman ya da fazladan enerji tüketmen çalışma verilerini olumsuz etkileyeceğinden fiziksel aktivite yapmaman gerekecektir (oturarak yapılan aktiviteler tercih edilecek, tv seyretme, bilgisayar oyunları, kitap okuma, ödev hazırlama gibi). Bu durum insülin pompasının ilk ayarları yapıldığı günlerdeki uygulamaya benzer biçimdedir; ancak süresi test öğününden sonraki 6 saatten uzun olmayacaktır.

Sana ait tüm tıbbi ve kimlik bilgiler gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgilerin verilmeyecektir. Ancak araştırmanın izleyicileri, denetleyiciler, bilimsel etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerine ulaşabilir. Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiği takdirde bu konuda kendi kararını

**Gönüllünün adı soyadı:**

İmza:

Tarih:

verebilmen için zaman geçirmeden bilgilendirileceksin. Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz ama senin adını söylemeyeceğiz.

Bu araştırmaya katılıp katılmamaya karar vermeden önce anne ve baban ile konuşup onlara danışmalısın. Onlara da bu araştırmadan bahsedip onaylarını/izinlerini alacağız. Anne ve baban tamam deseler bile sen kabul etmeyebilirsin. Bu araştırmaya katılmak senin isteğine bağlı ve istemezsen katılmazsın. Bu nedenle hiç kimse sana kızmaz ya da küsmez. Sana tutumlarında bir değişiklik olmaz. Önce katılmayı kabul etsen bile sonradan istediğin herhangi bir aşamada devam etmekten vazgeçebilirsin, bu tamamen sana bağlı. Kabul etmediğin durumda da doktorlar muayene ve diğer işlemlerde sana önceden olduğu gibi iyi davranır, seninle ilişkilerinde değişiklik olmaz.

Bu araştırmada yer alman nedeniyle sana ve ailene hiçbir ödeme yapılmayacaktır; yol masrafın ve kahvaltılı öğünleri bizler tarafından karşılanacaktır. Ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğin zaman bana sorabilirsin. 05326734827 no.lu telefondan ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü'nden bana ulaşabilirsin. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan aşağıya lütfen adını ve soyadını yaz ve imzanı at. İmzaladıktan sonra sana ve ailene bu formun bir kopyası verilecektir.

**(Gönüllünün Beyanı)**

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde Dr. Zeynep Alev ÖZÖN ve diyetisyen Nurcan BAĞLAM tarafından araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili bilgiler bana yazılı ve sözlü olarak aktarıldı ve ilgili metni okudum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçe göstererek ayrılabilirim gibi hiçbir gerekçe göstermeden de araştırmadan ayrılabilirim; ayrıca kendi isteğime bakılmaksızın test öğünlerinin tüketimi için hastaneye gelmediğimde araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda çalışmaya katılmayı, kahvaltılı test öğünlerinin tüketimini ve öğünden önce ve sonra bana anlatılan kan alma işlemlerini kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Araştırmacının adı soyadı:** Prof. Dr. Zeynep Alev ÖZÖN

İmza:

Tarih:

**Gönüllünün adı soyadı:**

İmza:

Tarih:

**Ebeveyn/yasal vasi adı soyadı:**

İmza:

Tarih:

## YAZILI RIZA FORMU (16-18 yaş gönüllüler için)

Sevgili Kardeşim,

Benim adım Dr. Zeynep Alev ÖZÖN. Tip 1 diyabetli gençlerde bir araştırma yapıyoruz. Amacımız bu gençlerde besinlerle alınan proteinlerin ve yağların kan şekeri üzerine etkisini gözlemlemek ve öğünde uygulanacak insülin dozunun hesaplanmasında doğru yönetime karar vermektir. Araştırma ile yeni bilgiler öğreneceğiz. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 15 kişidir. Bu araştırmaya katılmanı öneriyoruz.

Araştırmayı ben, diyetisyen Nurcan BAĞLAM ve başka bazı doktorlar birlikte yapıyoruz. Bu araştırmada sizlere kontrol için hastaneye geldiğiniz zaman çalışma konusunda bilgilendirme yapılarak katılmak istediğiniz takdirde belirlenen günlerde hastaneye davet edilerek çalışma yürütülecektir. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde çalışma için öngörülen süre 15 gündür. Çalışmadan istediğiniz zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak ayrılabilirsin. Çalışmaya katılmayı kabul etmemen ya da tamamlamadan ayrılman halinde çocuk endokrin bölümünde ya da hastanenin herhangi bir biriminde çalışan doktorlar ya da sağlık personelinin sana bakışlarında, tutumlarında değişiklik, en ufak bir olumsuzluk olmayacaktır.

Çalışma 8 saatlik gece açlığından sonra sabah saatlerinde bir kahvaltı öğünü ve bundan sonraki 6 saatlik süreyi kapsayacaktır. Uygulama güçlüğü doğurabileceğinden art arda günler şeklinde değil üçer günlük boşluk olacak şekilde kahvaltı öğünleri verilecektir. Bu işlem 3'er gün arayla 4 ayrı gün sabahtan öğlen saatine dek sürecektir. Kahvaltı öğününde birisi standart, diğer üçü protein ve yağdan zengin 4 öğünden 1 tanesi servis edilecek olup her seferinde farklı bir insülin rejimi uygulanacaktır. Bu nedenle çalışma kapsamında toplamda 4 gün hastanede bulunman istenecektir. Öğündeki insülin uygulaması çocuk endokrin bölümünde ben ya da diğer doktorlar tarafından hesaplanarak insülin pompasından gönderilecek ve öğünden sonra 6 saat süreyle hem sürekli kan şekeri izleme sistemi (Abbott Freestyle Libre) yardımıyla hem de parmak ucundan kan şekeri ölçümü yapılacaktır. Dört ayrı günde yürütülecek bu uygulamalar 15 günlük bir zaman diliminde tamamlanacaktır. Çalışma sürecinde kullanmakta olduğun insülin NovoRapid® veya Humalog®'a devam edilecektir. Kullanılacak olan insülinler insan insülininin değiştirilmiş bir formudur. NovoRapid® veya Humalog® pankreas tarafından yapılan doğal bir hormon olan insan insülinine çok benzemektedir. NovoRapid® veya Humalog® şeker hastalığını tedavi etmek için kullanılır, çok hızlı etki eder ve insan insülinine göre etkisi (2-5 saat) daha kısa sürede sona erer. Hızlı etkili olduğu için genellikle yemeklerden hemen önce uygulanmalıdır. Gerektiğinde öğünlerden hemen sonra da uygulanabilir.

Bu araştırma sonucunda elde edilen veriler ile özellikle yağ ve proteinli gıdalardan oluşan öğünlerde en ideal insülin uygulamasının nasıl olacağını belirlemeyi hedeflemekteyiz. Bu araştırmanın sonuçları yalnız sana değil senin gibi başka Tip 1 diyabetli çocuk ve gençler için yararlı bilgiler sağlayacaktır. Ancak çalışma sonucunda

**Gönüllünün adı soyadı:**

İmza:

Tarih:

beklenen yarar sağlanamazsa bu durum hakkında da bilgilendirileceksin. Bu çalışmadaki insülin uygulamaları pompa kullanan diyabetliler tarafından zaten kullanılmakta olmasına karşın en ideal yöntemin hangisi olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu araştırma sırasında öğün için kullanılacak insülin dozlarının belirlenmesinde kendi kullandığın karbonhidrat insülin oranları temel alınacağından kan şekerinde çok çarpıcı bir düşme (hipoglisemi) ya da yükselme (hiperglisemi) beklenmese de günlük yaşamda insülin uygulamalarında da olduğu gibi kan şekerinde düşme veya yükselme söz konusu olabilir. Kan şekerinde düşme ya da yükselme olduğu takdirde kan şekerini hedef aralığa getirmek için her zaman kullanılan yöntemler (düşük kan şekerini düzeltmek için karbonhidrat içeren gıdaların alımı/kan şekeri yüksekliğini düzeltmek için düzeltme dozunda ek insülin kullanılması) uygulanacaktır. Aşağıda öğünler ve insülin uygulamaları ile araştırmanın nasıl yürütüleceği aşağıda ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Çalışmadan önce;

- 3 günlük besin tüketimi ve kan şekeri ölçüm kaydı (yemekli profil) tutman istenecektir.
- Bireysel karbonhidrat/insülin (K/İ) oranların yeniden gözden geçirilecektir.
- Vücut ağırlığı ve boy ölçümlerin alınacaktır.
- Anne-babanın eğitim durumu, kardeş sayısı ve aile yapısına (çekirdek, geniş, parçalanmış) dair bazı sorular sorulacaktır.
- Çalışma öğünlerinin (test öğünleri-test kahvaltıları) uygulanmasından önceki 24 saat içinde spor/egzersiz yapmaman istenecektir.

Çalışma sırasında;

- Çalışmada kullanılacak test öğünleri iki türdür. Birisi standart öğün (bir kez), diğeri protein ve yağ içeriği yüksek öğündür (üç kez). Test öğünlerini tüketmek ve insülin uygulamalarını gerçekleştirmek için hastaneye 4 farklı günde davet edilecek ve öğünlerden birisini tüketeceksin. Standart test öğünü ideal karbonhidrat-protein-yag bileşeninden oluşan test öğünü olup bu öğündeki insülin dozu karbonhidrat sayımı ve kendi karbonhidrat insülin oranıyla belirlenecektir. Yağ ve protein içeriği yüksek test öğünü ise günlük yaşamda da kimi zaman tükettiğin (örneğin menemen, iskender vb) protein ve yağ içeriği olduğundan daha yüksek bir öğündür. Yağ-protein içeriği yüksek test öğünü yukarıda da belirtildiği gibi 3 farklı günde toplam 3 kez uygulanacak olup her seferinde öğün için uygulanacak insülin dozu farklı hesaplanacaktır. Bir seferinde yalnız karbonhidrat sayımı ve karbonhidrat insülin oranıyla; bir başka sefer karbonhidrat sayımına ek olarak yağ sayımı da yapıp çift dalga bolusu kullanılarak; nihayet üçüncü bir seferde de karbonhidrat sayımına ek olarak hem yağ hem de protein sayımı ve son ikisinden gelen kalori miktarı göz önünde bulundurularak hesaplanacaktır. İnsülin dozlarının hesaplamasını test öğünü sırasında seninle ilgilenen çocuk endokrinoloji doktoru yapacak;

**Gönüllünün adı soyadı:**

İmza:

Tarih:



aynı doktor pompa bolus ayarını düzenleyecektir. Farklı test öğünleri ve insülin dozları bizler tarafından **herhangi bir sıraya göre değil rastgele** bir sırayla uygulanacaktır. Hastaneye uygulama için geldiğinde hangi test öğününün uygulanacağı ve insülin dozunun yukarıdaki yöntemlerden hangisi kullanılarak hesaplanacağını bilmemen araştırmanın sağlıklı sonuç vermesi için önemlidir. Öte yandan test öğünü ya da insülin hesaplama yöntemini bilmiyor olman senin için bir risk ya da sorun oluşturmayacaktır. Öğünden sonra 6 saat süreyle şeker düzeylerinin izlemi iki ayrı yöntemle (parmak ucundan kan şekeri ölçümü ve sürekli şeker izleme sistemi) yapılacağından şeker düzeyinde düşme ya da yükselme olduğu takdirde buna müdahale edilmesi mümkün olacaktır. Ayrıca hesaplamalarda kendi karbonhidrat insülin oranın ve insülin duyarlılık faktörün temel alınacaktır.

- İlk test öğününden bir/iki gün önce koluna sürekli kan şekeri izleme sistemi için insülin pompa kateterine benzer bir kateter yerleştirilecektir. Bu kateterin işlevi koldan şeker düzeyinin sürekli olarak ölçülmesi ve alıcının hafızasına kaydedilmesidir. Bu kateterin uygulandığı yerde kalma süresi 14 gündür. Böylece 14 gün boyunca şeker düzeyinin sürekli izlenmesi olanaklı olacaktır. Bu çalışma sırasında kullanılacak veri her bir test öğününden 30 dakika öncesinden başlayarak öğünden 6 saat sonrasına dek elde edilen ölçümlerdir. Sürekli şeker izleminde Abbott Freestyle Libre sürekli kan şekeri ölçüm sistemi kullanılacaktır. Bu sisteme ilişkin tanıtıcı bilgiyi doktorların uygulamadan önce sana vereceklerdir.
- Test öğünlerinin uygulandığı günlerde yukarıdaki sistem dışında öğün tüketiminden sonraki her saat başında parmak ucundan kan şekeri ölçümü (Abbott Freestyle Precision Pro ile) de yapılacaktır.
- Test öğünü için hastaneye geldiğin sürede iki gün sabah kolundan damarına bir kateter yerleştirilerek damar yolu açılacaktır. Bunun amacı kan örneklerinin tamamının aynı yoldan alınabilmesi, her seferinde yeniden iğne kullanılmaması içindir. Test öğününün başlangıcında, öğünden sonraki 30. 60. 90. 120. 240. 360. dakikalarda toplam 7 seferde aynı damar yolundan her biri 1 mililitre test öğünü boyunca toplam olarak 7 ml kan örnekleri alınacaktır. Bu kan örneklerini almanın amacı kan şekeri üzerine etkisi olduğu düşünülen bazı hormon (glukagon, GLP-1) ve biyokimyasalların (glukoz, serbest yağ asidi) düzeyini ölçmektir.
- Kan almak üzere damarına kateter yerleştirilmesi, sürekli kan şekeri ölçüm sistemi uygulaması ve parmak ucundan kan şekeri ölçüm uygulamaları bir miktar acı duymana neden olabilir, ancak çabuk geçecektir. Bunun dışında bu işlemlerin sana herhangi bir zararı bulunmamaktadır.
- Çalışma sırasında hastanede geçireceğin 6 saatlik test süresinde 500 ml-2,5 su bardağına kadar su tüketebilirsin, ancak çay kahve ya da enerji içermeyen içeceklerden tüketmen olanaklı olmayacaktır.

**Gönüllünün adı soyadı:**

İmza:

Tarih:

- Çalışma sırasında hızlı etkili insülinlerin kullanımı ile hiperglisemi (kan şekerinde yükselme), hipoglisemi (kan şekerinde düşme), insülin uygulama bölgesi reaksiyonları (kızarıklık, ağrı, şişme, kaşıntı) gibi yan etkiler gelişebilir.
  - Kan şekerinin 70 mg/dL'nin altına düşmesi (kan şekeri düşüklüğü-hipoglisemi) durumunda test sonlandırılacak ve 1 çay bardağı meyve suyu verilerek 15 dk sonra kan şekerinin yükselip yükselmediği kontrol edilecek, kan şekeri düzeyi hedef aralığa yükselmediyse basit karbonhidrat bundan 20 dk sonra yağ da içeren karbonhidratlı gıdalar (süt, bisküvi, tost, yoğurt,vb) verilerek takip edilecektir.
  - Kan şekerinin 300 mg/dL'nin üzerine çıkması (hiperglisemi) durumunda çalışma sonlandırılarak kan şekerini düzeltmek amacıyla kendi düzeltme dozuna göre ek doz insülin uygulanacak ve şeker düzeyin izlenecektir.
  - Her iki halde de bu gelişmelerden sonra yukarıda anlatılan ölçümler ya da kan alma işlemlerine devam edilmeyecektir.
  - İnsülin uygulama bölgesinde kızarıklık, ağrı, şişme, kaşıntı meydana geldiğinde genellikle birkaç haftaya kadar düzelir, belirlenen insülin uygulama yeri değiştirilir. Nadir durumlarda insülin uygulama bölgesinde yaşanan ağrı, kızarıklık, kaşıntı, şişme gibi durumlar NovoRapid®/Humalog® kullanımına son vermeyi gerektirebilir, bu durumda sorumlu hekim gözetiminde NovoRapid®/Humalog® kullanımı sonlandırılacaktır.
- Kahvaltı öğününden sonraki izlem süresince (6 saat süreyle) egzersiz yapman ya da fazladan enerji tüketmen çalışma verilerini olumsuz etkileyeceğinden fiziksel aktivite yapmaman gerekecektir (oturarak yapılan aktiviteler tercih edilecek, tv seyretme, bilgisayar oyunları, kitap okuma, ödev hazırlama gibi). Bu durum insülin pompasının ilk ayarları yapıldığı günlerdeki uygulamaya benzer biçimdedir; ancak süresi test öğününden sonraki 6 saatten uzun olmayacaktır.

Sana ait tüm tıbbi ve kimlik bilgiler gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgilerinin verilmeyecektir. Ancak araştırmanın izleyicileri, denetleyiciler, bilimsel etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerine ulaşabilir. Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiği takdirde bu konuda kendi kararını verebilmen için zaman geçirmeden bilgilendirileceksin. Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz ama senin adını söylemeyeceğiz.

Bu araştırmaya katılıp katılmamaya karar vermeden önce anne ve baban ile konuşup onlara danışmalısın. Onlara da bu araştırmadan bahsedip onaylarını/izinlerini alacağız.

**Gönüllünün adı soyadı:**

İmza:

Tarih:

Anne ve baban tamam deseler bile sen kabul etmeyebilirsin. Bu araştırmaya katılmak senin isteğine bağlı ve istemezsen katılmazsın. Bu nedenle hiç kimse sana kızmaz ya da kúsmez. Sana tutumlarında bir değişiklik olmaz. Önce katılmayı kabul etsen bile sonradan istediğin herhangi bir aşamada devam etmekten vazgeçebilirsin, bu tamamen sana bağlı. Kabul etmediğin durumda da doktorlar muayene ve diğer işlemlerde sana önceden olduğu gibi iyi davranır, seninle ilişkilerinde değişiklik olmaz.

Bu araştırmada yer alman nedeniyle sana ve ailene hiçbir ödeme yapılmayacaktır; yol masrafın ve kahvaltı öğünleri bizler tarafından karşılanacaktır. Ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğin zaman bana sorabilirsin. 05326734827 no.lu telefonda ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü'nden bana ulaşabilirsin. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan aşağıya lütfen adını ve soyadını yaz ve imzanı at. İmzaladıktan sonra sana ve ailene bu formun bir kopyası verilecektir.

**(Gönüllünün Beyanı)**

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde Dr. Zeynep Alev ÖZÖN ve diyetisyen Nurcan BAĞLAM tarafından araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili bilgiler bana yazılı ve sözlü olarak aktarıldı ve ilgili metni okudum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçe göstererek ayrılabilereğim gibi hiçbir gerekçe göstermeden de araştırmadan ayrılabilereğimi; ayrıca kendi isteğime bakılmaksızın test öğünlerinin tüketimi için hastaneye gelmediğimde araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda çalışmaya katılmayı, kahvaltı test öğünlerinin tüketimini ve öğünden önce ve sonra bana anlatılan kan alma işlemlerini kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Araştırmacının adı soyadı:** Prof. Dr. Zeynep Alev ÖZÖN

İmza:

Tarih:

**Gönüllünün adı soyadı:**

İmza:

Tarih:

**Ebeveyn/yasal vasi adı soyadı:**

İmza:

Tarih:

### EK-3: Etik Kurul Onayı

#### HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

1260

|                                  |   |   |
|----------------------------------|---|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Tip 1 Diyabetli Adölesanlarda Protein ve Yağların Postprandiyal Glisemik Yanıt Etkisi ve Bu Yanıtın İnsülin Rejimiyle Yönetiminin İncelenmesi |   |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | KA-17032  |   |
| ETİK KURUL BİLGİLERİ             | ETİK KURULUN ADI  | HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU                                      |
|                                  | AÇIK ADRESİ   | Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu<br>06100 Sıhhiye – Altındağ / ANKARA |
|                                  | TELEFON   | 0312 305 3498   |
|                                  | FAKS  | 312 310 0580  |
|                                  | E-POSTA   | klinetik@hacettepe.edu.tr   |

|  |   |   |  |  |  |
|--|---|---|--|--|--|
| BASVURU BİLGİLERİ  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI   | Prof. Dr. Zeynep Alev ÖZÖN  |  |  |  |
|  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI   | Pediatrik Endokrinoloji   |  |  |  |
|  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                       | Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi<br>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Endokrinoloji BD. |  |  |  |
|  | VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI   | ---   |  |  |  |
|  | DESTEKLEYİCİ  | H. Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi                                      |  |  |  |
|  | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI<br>(TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) |   |  |  |  |
|  | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ  | ---   |  |  |  |
|  | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ   | FAZ 1   | <input type="checkbox"/>   |  |  |
|  |   | FAZ 2   | <input type="checkbox"/>   |  |  |
|  |   | FAZ 3   | <input type="checkbox"/>   |  |  |
| FAZ 4  |   | <input checked="" type="checkbox"/>   |  |  |  |
| Gözlemsel ilaç çalışması   |   | <input type="checkbox"/>  |  |  |  |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması   |   | <input type="checkbox"/>  |  |  |  |
| In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları |   | <input type="checkbox"/>  |  |  |  |
| İlaç dışı klinik araştırma   |   | <input type="checkbox"/>  |  |  |  |
| Diğer ise belirtiniz:  |   |   |  |  |  |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER  | TEK MERKEZ<br><input checked="" type="checkbox"/>   | ÇOK MERKEZLİ<br><input type="checkbox"/>  | ULUSAL<br><input type="checkbox"/>   | ULUSLARARASI<br><input type="checkbox"/>   |  |
| AMJITA   | Belge Adı   | Tarihi  | Versiyon Numarası  | Dili   |  |
|  | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ   | 29.08.2018  | 3.0  | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |  |
|  | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU   | 29.08.2018  | 3.0  | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |  |
|  | -Ebeveyn/Yasal Vasi için Onam Formu   | 02.10.2018  | 4.0  | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |  |
|  | -12-15 Yaş Gönüllüler için Yazılı Rıza Formu  | 02.10.2018  | 4.0  | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |  |
| OLGU RAPOR FORMU   | 29.08.2018  | 2.0   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |  |  |

## HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |  |  |   |
|----------------------------------|--|--|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            |  | Tıp 1. Diyabetli Adölesanlarda Protein ve Yağların Postprandiyal Glisemik Yanıtta Etkisi ve Bu Yanıtın İnsülin Rejimiyle Yönetiminin İncelenmesi |   |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |  | KA-17032   |   |
| ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                |  | ---  | ---   |
| Belge Adı                        |  | Açıklama   |   |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER   | SIGORTA  | <input type="checkbox"/>   |   |
|                                  | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ  | <input checked="" type="checkbox"/>  | 29.08.2018 imza tarihli                               |
|                                  | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU  | <input type="checkbox"/>   |   |
|                                  | ILAN   | <input type="checkbox"/>   |   |
|                                  | YILLIK BİLDİRİM  | <input type="checkbox"/>   |   |
|                                  | SONUÇ RAPORU   | <input type="checkbox"/>   |   |
|                                  | GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ  | <input type="checkbox"/>   |   |
|                                  | DİĞER:   | <input checked="" type="checkbox"/>  | 30.05.2018 tarihli Araştırma Akış Şeması Versiyon 1.0 |
| KARAR BİLGİLERİ                  | Karar No: 2017/17-23 (KA-17032)  | Toplantı Tarih: 10.10.2018   |   |
|                                  | Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Zeynep Alev ÖZON'un sorumlu araştırmacısı, Prof. Dr. Hülya GÖKMEN ÖZEL'in danışmanı olduğu, Uzm. Dyt. Nurcan BAĞLAM'ın doktora tezi olan, Prof. Dr. Elmas Nazlı GÖNÇ ve Prof. Dr. Ayfer ALIKAŞIHOĞLU ile birlikte çalışacakları "Tıp 1 Diyabetli Adölesanlarda Protein ve Yağların Postprandiyal Glisemik Yanıtta Etkisi ve Bu Yanıtın İnsülin Rejimiyle Yönetiminin İncelenmesi" başlıklı proje öneri dosyası ile; S.B Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan alınan 07.09.2018 tarihli "Klinik Araştırma [17-AKD-195] konulu ve 93189304-514.04.03-E.159759 sayılı yazısı ile talep edilen revizyonlar doğrultusunda hazırlanan ve yukarıda bilgileri verilen belge ve dokümanlar; araştırmacı/çalışmanın gereke,amaç,yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.<br>Bu çalışmanın/araştırmanın başlatılabilmesi ya da ilgili değişiklikler sonrasında sürdürülebilmesi için T. C. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Müdürlüğünden izin alınması gerekmektedir. |  |   |

### HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI               |                                  | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |          |                            |                                       |                                       |                                       |
|--|----------------------------------|---|----------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:          |                                  | Prof. Dr. Mutlu HAYRAN  |          |                            |                                       |                                       |                                       |
| Unvanı/Adı/Soyadı                        | Uzmanlık Alanı                   | Kurumu  | Cinsiyet | Araştırma ile İlişkisi     |                                       | Katılım*                              |                                       |
| Prof. Dr. Mutlu HAYRAN Başkan            | Epidemiyoloji                    | Hacettepe Ü. Kanser Enstitüsü   | E        | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Prof. Dr. Türkan ELDEM Başkan Yardımcısı | Farmasötik Biyoteknoloji         | Hacettepe Ü. Ezc. F.  | K        | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Prof. Dr. Murat Yurdakök                 | Çocuk Sağl. ve Hst. Neonatoloji  | Hacettepe Ü. Tıp F.   | E        | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Prof. Dr. Nilgün Sayınalp                | İç Hst. Hematoloji               | Hacettepe Ü. Tıp F.   | K        | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Prof. Dr. Ayşe Küçükdeveci               | Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon   | Ankara Ü. Tıp F.  | K        | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Prof. Dr. Nuket Örnek Buken              | Tıp Tarihi ve Etik               | Hacettepe Ü. Tıp F.   | K        | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Prof. Dr. Mehmet Uğur                    | Biyofizik                        | Ankara Ü. Tıp F.  | E        | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Prof. Dr. İnci Erdemli                   | Farmakoloji                      | Hacettepe Ü. Eczacılık F.   | K        | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Prof. Dr. Erdem Karabulut                | Biyoistatistik                   | Hacettepe Ü. Tıp F.   | E        | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Prof. Dr. Hamdi Cem Güngör               | Pedodonti                        | Hacettepe Ü. Diş Hekimliği F.   | E        | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> |
| Doç. Dr. Zafer Arık                      | Medikal Onkoloji                 | Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi  | E        | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Doç. Dr. Ümit Murat Şahiner              | Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hast. | Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi  | E        | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Av. Meltem Onurlu                        | Hukuk                            | Hacettepe Ü. Hukuk Müşavir V.   | K        | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |
| Fatma Nesrin Şeyhismailoğlu              | İşletme                          | Sivil Üye   | K        | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |

\*: Toplantıda Bulunma



## EK-3: Etik Kurul Onayı (Devamı)



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 93189304-514.04.01-E.186176  
Konu : Klinik Araştırma [17-AKD-195]

24.10.2018

Sayın Prof. Dr. Zeynep Alev ÖZÖN  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Endokrinoloji Bilim Dalı  
ANKARA

İlgi : a) Kurum evrak kayıt 18.12.2017 tarihli, E.361085 evrak sayılı yazımız,  
b) Kurum evrak kayıt 01.06.2018 tarihli, E.160671 evrak sayılı yazımız,  
c) Kurum evrak kayıt 31.08.2018 tarihli, E.242059 evrak sayılı yazımız,  
d) Kurum evrak kayıt 19.10.2018 tarihli, E.292758 evrak sayılı yazımız.

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| Araştırmanın Adı:                 | Tip 1 diyabetli adölesanlarda protein ve yağların postprandiyal glisemik yanıtta etkisi ve bu yanıtın insülin rejimiyle yönetiminin incelenmesi |
| Protokol Kodu:                    | -   |
| Koordinatör:                      | Prof. Dr. Zeynep Alev ÖZÖN  |
| Koordinatör Merkez:               | Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı                                       |
| Destekleyici:                     | -   |
| Destekleyicinin Yasal Temsilcisi: | -   |
| Onay Veren Etik Kurulun Adı:      | Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  |
| (TÜBİTAK-BAP) Proje Yürütücüsü:   | -   |

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA  
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60 [www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr)

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : Q3NRyUyQ3NRyUySHY3RG83YnUy



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz "Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ve "Farmakovijilans ve Kontrol Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı"na ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretiminin İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.



TC Sağlık Bakanlığı  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

| Dokümanın Adı                               | Tarih                   | Versiyon No              |
|---|-------------------------|--------------------------|
| Protokol                                    | 29.08.2018              | 3.0                      |
| Ebeveyn/Yasal Vasi İçin Onam Formu          | 29.08.2018              | 3.0                      |
| 12-15 Yaş Gönüllüler İçin Yazılı Rıza Formu | 02.10.2018              | 4.0                      |
| 16-18 Yaş Gönüllüler İçin Yazılı Rıza Formu | 02.10.2018              | 4.0                      |
| Olgu Rapor Formu                            | 29.08.2018              | 2.0                      |
| Bütçe                                       | 29.08.2018 imza tarihli |                          |
| Etik Kurul Kararı                           | 10.10.2018              | 2017/17-23<br>(KA-17032) |

İlgi a) yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezlerde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Çalışma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

**İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.**

Yazımızın bir örneğinin koordinatöre, diğer merkezlere, destekleyiciye ve ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Nihan BURUL BOZKURT  
Kurum Başkanı a.  
Daire Başkanı





## EK-4: Orjinallik Ekran Çıktısı

### Nurcan Bağlam Doktora Tezi

#### ORIJINALLIK RAPORU

|                   |                     |            |                  |
|-------------------|---------------------|------------|------------------|
| % <b>5</b>        | % <b>5</b>          | % <b>0</b> | % <b>1</b>       |
| BENZERLIK ENDEKSİ | İNTERNET KAYNAKLARI | YAYINLAR   | ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ |

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

|          |   |             |
|----------|---|-------------|
| <b>1</b> | www.aimes.org<br>İnternet Kaynağı                   | % <b>2</b>  |
| <b>2</b> | beslenmevediyetdergisi.org<br>İnternet Kaynağı      | % <b>1</b>  |
| <b>3</b> | dergipark.org.tr<br>İnternet Kaynağı                | <% <b>1</b> |
| <b>4</b> | forum.diyabetrehberim.com<br>İnternet Kaynağı       | <% <b>1</b> |
| <b>5</b> | www.freepatentsonline.com<br>İnternet Kaynağı       | <% <b>1</b> |
| <b>6</b> | acikarsiv.ankara.edu.tr<br>İnternet Kaynağı         | <% <b>1</b> |
| <b>7</b> | www.selcukmedj.org<br>İnternet Kaynağı              | <% <b>1</b> |
| <b>8</b> | Submitted to Bahcesehir University<br>Öğrenci Ödevi | <% <b>1</b> |
| <b>9</b> | app.trdizin.gov.tr<br>İnternet Kaynağı              | <% <b>1</b> |

