



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TİP1 DİYABETLİ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA GECE ARA
ÖĞÜN SEÇENEKLERİNİN NOKTURNAL KAN GLUKOZ
DEĞİŞKENLİĞİNE ETKİSİ**

DİDEM GÜNEŞ KAYA
DOKTORA TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat Baş

İSTANBUL-2022



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TİP1 DİYABETLİ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA GECE ARA
ÖĞÜN SEÇENEKLERİNİN NOKTURNAL KAN GLUKOZ
DEĞİŞKENLİĞİNE ETKİSİ**

DİDEM GÜNEŞ KAYA
DOKTORA TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat Baş

İSTANBUL-2022

Anabilim Dalı : Beslenme ve Diyetetik
Program : Beslenme ve Diyetetik Doktora
Tez Başlığı : Tip1 Diyabetli Çocuk ve Adolesanlarda Gece Ara Öğün
Seçeneklerinin Nokturnal Kan Glukoz Değişkenliğine Etkisi
Öğrencinin Adı-Soyadı : Didem Güneş Kaya
Savunma Sınavı Tarihi : 10/01/2022

Bu tez çalışması jürimiz tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Üye Prof. Dr. Murat Baş
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi

Üye Prof. Dr. Sevil Başoğlu
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi

Üye Dr. Öğr. Üyesi Gözde Arıtcı Çolak
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi

Üye Doç. Dr. Binnur Okan Bakır
Yeditepe Üniversitesi

Üye Doç. Dr. Fatma Perim Özyiğit Türker
Başkent Üniversitesi

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu tezin planlamasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaktan da kaynaklar listesine aldığımı. Yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patenti ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

22/02/2022

Didem Güneş Kaya

İmza

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez danışmanım olarak doktora sürecim boyunca beni destekleyen, bilgi ve deneyimleri ile her konuda beni aydınlatan ve yüreklendiren değerli hocam Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Murat BAŞ'a,

Doktora sürecim boyunca yolumu aydınlatan tüm hocalarıma ve doktora sürecini paylaştığım bütün dönem arkadaşlarıma,

Çalışmanın yürütülmesinde bilimsel desteğini ve veri toplama sürecinde gerekli fiziki koşulların oluşturulmasını sağlayan ve beni her an koşulsuz destekleyen İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'ndaki Prof. Dr. Oya Ercan, Prof. Dr. Olcay Evliyaoğlu, Dr. Öğr. Üyesi Elvan Bayramoğlu, Uzm. Dr. Hande Turan, Uzm. Dr. Yavuz Özer, Uzm. Dr. Gürkan Tarçın, Uzm. Dr. Dilek Bingöl Aydın, Diyabet Eğitim Hemşireleri Kader Saran ve Meryem Sansur Çetiner ve tıbbi sekreter Güray Değirmenci'ye

Desteğini her zaman hissettiğim sevgili arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Caferoğlu ve sevgili hocam Doç. Dr. Dilek Ongan'a

Tezimin istatistiğinde yardım ve desteğini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Ferhan Elmalı'ya

Doktora sürecinde beni destekleyen, manevi desteğini hissettiğim tüm meslektaşlarıma ve arkadaşlarıma,

Tez çalışmamın pandeminin en kötü dönemlerine rastlamasına rağmen bilime destek olmak adına çalışmama katılmayı gönüllük esası ile kabul eden ve tüm süreçte beni yalnız bırakmayan çok değerli tip 1 diyabetli çocuk ve gençlerimize ve onların fedakâr ailelerine,

Hayatımın her anında yanımda olan, beni koşulsuz destekleyen bugünlere gelmemdeki en büyük emekçilerim olan biricik anneme, dayıma ve sevgili küçük aileme,

Doktora sürecim başta olmak üzere hayatımın her aşamasında sonsuz sevgi ve anlayış gösteren ve her daim ilerlememe yardım eden yol arkadaşım, biricik eşim Faik Kaya'ya

İçtenlikle teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2 GENEL BİLGİLER	5
2.1 Diyabet ve Tarihçesi	5
2.2 Diyabetin Sınıflandırılması (Çocuk ve Adolesanlarda)	6
2.2.1 Tip 1 diyabet.....	8
2.2.2 Tip 1 diyabetin epidemiyolojisi: insidans-prevalans	9
2.2.3 Tip 1 diyabetin etyolojisi ve patogenezi	12
2.2.3.1 Otoimmunité	13
2.2.3.2 Genetik yatkınlık	14
2.2.3.3 Çevresel faktörler	15
2.2.4 Klinik belirtileri	17
2.3 Diyabet Tanı Kriterleri	17
2.4 Tip 1 Diyabetin Komplikasyonları.....	18
2.4.1 Tip 1 diyabetin mikrovasküler komplikasyonları	18
2.4.1.1 Hipoglisemi.....	18
2.4.1.2 Hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz	23
2.4.1.3 Diyabetik nefropati.....	24
2.4.1.4 Diyabetik nöropati.....	24
2.4.1.5 Diyabetik retinopati	25
2.4.2 Tip 1 diyabetin makrovasküler komplikasyonları	25
2.4.2.1 Ateroskleroz	26
2.4.2.2 Diyabetik ayak	26
2.4.3 Tip1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda komplikasyon taraması.....	27
2.5 Tip 1 Diyabetin Tedavisi	27
2.5.1 Glisemik kontrol	28
2.5.2 Glisemik değişkenlik.....	29
2.5.3 İnsülin tedavisi	31
2.5.3.1 İnsülin türleri ve etki süreleri.....	31

2.5.3.2	Çoklu doz insülin tedavisi ve insülin infüzyon pompası	32
2.5.4	Kan glukozu izlemi	35
2.5.4.1	Keton ölçümü	36
2.5.4.2	Parmak ucu kan glukozu izlemi ve sürekli glukoz ölçüm cihazları.....	36
2.5.4.3	SGİS (CGMS) sonuçlarının değerlendirilmesi	38
2.5.5	Egzersiz.....	39
2.5.6	Tıbbi beslenme tedavisi ve karbonhidrat sayımı	40
2.5.6.1	Enerji gereksinimi	44
2.5.6.2	Karbonhidrat	46
2.5.6.2.1	Sükroz.....	47
2.5.6.2.2	Fruktoz	48
2.5.6.2.3	Posa	49
2.5.6.3	Protein	50
2.5.6.4	Yağ	50
2.5.6.5	Sodyum ve tuz.....	51
2.5.6.6	Alkol.....	51
2.5.6.7	Özel etiketli diyabetik ürünler	53
2.6	Makro Besin Ögelerinin Kan Glukozu Üzerine Etkileri	54
3	GEREÇ VE YÖNTEM	57
3.1	Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	57
3.2	Araştırmanın Genel Planı	58
3.2.1	Verilerin toplanması ve değerlendirilmesi	58
3.2.2	Anket formu	60
3.2.3	Olguların özellikleri.....	60
3.2.4	Antropometrik ölçümler	61
3.2.5	Biyokimyasal bulgular.....	63
3.2.6	Besin tüketimi.....	63
3.2.7	Test öğünleri ve planı	63
3.2.8	Kan glukoz izlemi	64
3.2.9	Alıştırma (run-in) periyodu	65
3.3	Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi.....	66
4	BULGULAR	68
5	TARTIŞMA.....	92
5.1	Olguların Genel ve Hastalığa İlişkin Bulgularının Değerlendirilmesi	92
5.2	Olguların Antropometrik Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	95
5.3	Olguların İnsülin Tedavilerinin Değerlendirilmesi	96
5.4	Olguların Besin Tüketim Kayıtlarının Değerlendirilmesi	97
5.5	Olguların Test Diyetleri İçin Glisemik Yanıtın Değerlendirilmesi	99
6	SONUÇ	102
7	KAYNAKLAR.....	106

8 EKLER.....	122
EK 1. Besin Tüketim Kayıt Formu.....	122
EK 2. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Çocuk Rıza Formu.....	124
EK 3. Anket Formu.....	125
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi	128
9 ÖZGEÇMİŞ	152



KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ADA	American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Derneği)
AER	Albumin Atılım Oranı
AMDR	Acceptable Macronutrients Distribution Ranges (Kabul Edilebilir Makro Besin Öğeleri Dağılım Aralıkları)
ANOVA	Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way Analysis of Variance)
APG	Açlık Kan Plazma Glukozu
BEBİS	Beslenme Bilgi Sistemleri Paket Programı
BKİ	Beden Kütle İndeksi
CGM	Continuous Glucose Monitoring (Sürekli Kan Glukoz Düzeyi Görüntüleme)
cm	Santimetre
CSII	Continuous Subcutane Insulin Infusion (Deri Altı Sürekli İnsülin İnfüzyonu)
ÇED	Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği
DCCT	Diabetes Control and Complications Trials (Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışmaları)
DKA	Diyabetik ketoasidoz
DM	Diabetes Mellitus
DN	Diyabetik Nefropati
DPP-4	Dipeptit peptidaz-4
DRI	Dietary Recommended Intakes (Önerilen Günlük Besin Alımları)
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EURODIAB	Diabetes in Europe Studies (Avrupa Diyabet Çalışmaları)
FA	Fiziksel aktivite
FBG	Fasting Blood Glucose (Açlık Kan Glukozu)

FDA	Food Drug Administration (Besin İlaç Kuruluşu)
GAD65	Glutamikasiddekarboksilaz
GI	Glisemik İndeks
GOD	Glukoz oksidaz
HbA1c	Glikolize hemoglobin
HDL	High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
HHD	Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
IAA	Insulin Autoantibodies (İnsülin Antikorları)
ICA	Islet Cells Autoantibodies (Islet Hücre Antikorları)
IDF	International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
IFG	Impaired Fasting Glucose (Bozulmuş Açlık Glukozu)
IGT	Impaired Glucose Tolerance (Bozulmuş Glukoz Toleransı)
IM	İntramuskuler (Kas İçi)
IOM	Institute of Medicine (Mesleki Tıp Enstitüsü)
ISPAD	International Society of Pediatrics (Uluslararası Pediatrik Diyabet Derneği)
İPT	İnsülin Pompa Tedavisi
İUC	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa
İV	İntravenöz (Damar içi)
kg	Kilogram
kkal	Kilokalori
KS	Karbonhidrat Sayımı
LDL	Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)

Maks	Maksimum
Min	Minimum
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey (Uluslararası Sağlık ve Beslenme Çalışmaları)
OAD	Oral Antidiyabetikler
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test (Oral Glukoz Tolerans Testi)
SC	Subkutan (Cilt Altı)
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SMBG	Self Monitoring Blood Glucose (Kan Glukoz Düzeyi Ölçümü)
SS	Standart Sapma
T1DM	Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM	Tip 2 Diyabetes Mellitus
TBT	Tıbbi Beslenme Tedavisi
TEENDIAB	Teenagers With Type 1 Diabetes Studies (Tip 1 Diyabetli Adölesanlar Çalışmaları)
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	Trigliserit
TPG	Tokluk Plazma Glukozu
TUBER	Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi
UKPDS	Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (İngiltere Prospektif Diyabet Çalışmasının Önerileri)
USDA	United States Department of Agriculture (Amerika Tarım Bakanlığı)
VLDL	Very Low Density Lipoprotein (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. 2019 yılında ve 15 yaşın altındaki çocuk ve adolesanlarda T1DM'nin ülkeye özgü insidans oranları	11
Şekil 2. Türkiye'de bölgelere göre T1DM insidansı.....	11
Şekil 3. T1DM için hastalığın oluşum seyri.....	13
Şekil 4. İnsülin tedavi algoritması.....	34
Şekil 5. Tip 1 diyabetli bireyde karbonhidrat, protein ve yağın kan glukoz seviyelerinin ve insülin gereksinimlerinin artmasına katkıda bulunduğu mekanizmalar.....	55
Şekil 6. Sürekli glukoz ölçüm cihazı ipro (Medtronic iProTM 2, ABD.....	59
Şekil 7. Ara öğünler için üç günlük ortalamaya göre hedefte geçirilen süre (%TIR)	80
Şekil 8. Ara öğünler için üç günlük ortalamaya göre eğri altında kalan alan (AUC)	82
Şekil 9. Olgu 1 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri	85
Şekil 10. Olgu 2 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri	86
Şekil 11. Olgu 3 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri	86
Şekil 12. Olgu 4 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri	87
Şekil 13. Olgu 5 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri	87
Şekil 14. Olgu 6 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri	88
Şekil 15. Olgu 7 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri	88
Şekil 16. Olgu 8 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri	89
Şekil 17. Olgu 9 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri	89
Şekil 18. Olgu 10 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri	90
Şekil 19. Olgu 11 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri	90
Şekil 20. Olgu 12 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri	91

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Uluslararası diyabet federasyonu diyabet atlası küresel tahminleri (2019)...	9
Tablo 2. Pozitif otoantikör sayısı ve diyabet geliştirme riski yüzdesi	14
Tablo 3. Aile öyküsü olan bireylerde Tip1 diyabet geliştirme riski	14
Tablo 4. Hipogliseminin sınıflandırılması	20
Tablo 5. Olası hipoglisemi nedenleri ve hipoglisemi yönetimi	22
Tablo 6. T1DM’li çocuk ve adolesanlarda komplikasyon tarama algoritması	27
Tablo 7. Farklı otoritelere göre öğün öncesi ve sonrası glisemik hedefler	29
Tablo 8. HbA1c düzeylerine göre tahmini ortalama glukoz değerleri.....	29
Tablo 9. İnsülin türleri, etki başlangıç, pik ve toplam etki süreleri	32
Tablo 10. Piyasadaki sürekli glukoz ölçüm cihazlarının karşılaştırılması.....	38
Tablo 11. Klinik bakım için standartlaştırılmış CGM ölçümleri	39
Tablo 12. TBT için değerlendirme kriterleri ve değerlendirme sıklıkları.....	42
Tablo 13. Çocuk ve adolesanlarda kullanılan WHO-BMH denklemleri	45
Tablo 14. Makrobesin öğelerinin dağılım önerileri	45
Tablo 15. Yaş gruplarına göre önerilen lif alımı.....	49
Tablo 16. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri	61
Tablo 17. Test öğünlerinin enerji ve makrobesin ögesi içerikleri.....	64
Tablo 18. Olguların tanımlayıcı özellikleri.....	68
Tablo 19. Olguların kan glukozu ölçüm sıklığı, hipoglisemi ve hiperglisemi sıklığına ilişkin bulgular	69
Tablo 20. Olguların öğün düzenlerine ve öğün atlama durumlarına ilişkin bulgular	70
Tablo 21. Olguların uyku ve fiziksel aktivite durumlarına ilişkin bulgular.....	71
Tablo 22. Olguların antropometrik ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler	72

Tablo 23. Olguların vücut kompozisyonlarına ilişkin bulgular	73
Tablo 24. Olguların insülin tedavisi ile ilgili bulgular	74
Tablo 25. Olguların biyokimyasal parametrelerine ilişkin bulgular	75
Tablo 26. Olguların besin tüketimleri ve besin ögesi karşılama yüzdelerine ilişkin bulgular	76
Tablo 27. Tüm olgulara ait hedefte geçirilen süre (TIR) ortalama değerleri (%)	78
Tablo 28. Ara öğünler için üç günlük ortalamaya göre hedefte geçirilen süre (%) ...	79
Tablo 29. Tüm olgulara ait eğri altında kalan alan (AUC) ortalama değerleri (%) ...	80
Tablo 30. Ara öğünler için üç günlük ortalamaya göre eğri altında kalan alanların karşılaştırılması (AUC)	81
Tablo 31. Tüm olgulara ait değişim katsayısı ortalama değerleri (%)	82
Tablo 32. Ara öğünler için üç günlük ortalamaya göre değişim katsayılarının karşılaştırılması (%CV)	83
Tablo 33. Ara öğünler için üç günlük ortalamaya göre yüksek hiperglisemik aralıktaki süre yüzdesinin karşılaştırılması	83
Tablo 34. Ara öğünler için üç günlük ortalamaya göre çok yüksek hiperglisemik aralıktaki süre yüzdesinin karşılaştırılması	84
Tablo 35. Ara öğünler için üç günlük ortalamaya göre Düşük Hipoglisemik aralıktaki Süre Yüzdesinin Karşılaştırılması	84
Tablo 36. Ara öğünler için üç günlük ortalamaya göre çok düşük hipoglisemik aralıktaki süre yüzdesinin karşılaştırılması	85

ÖZET

Tip1 Diyabetli Çocuk ve Adolesanlarda Gece Ara Öğün Seçeneklerinin Nokturnal Kan Glukoz Değişkenliğine Etkisi

Bu çalışmanın amacı; Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda farklı besin ögesi içerikli gece ara öğünlerinin nokturnal hipoglisemi ve glukoz dalgalanmalarına etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır. Prospektif tek merkezli beslenme müdahalesi çalışması olarak planlanan çalışmaya yaşları 6-17 arasında değişen, intensif insülin tedavisi alan 4 kız 8 erkek toplam 12 olgu dahil edilmiştir. Olgulara 4 farklı ara öğün (Karbonhidrat (KH), KH+Protein, KH+Yağ, KH+Lif) her biri 3 kez verilmek üzere toplam 12 gün ara öğün verilmiştir. Olgular kan glukoz takiplerini kendi düzenlerinde yapmaya devam ederken aynı zamanda kapalı devre sürekli ölçüm cihazı ile izlenmişlerdir. Ara öğünlerin her akşam saat 21:00 de tüketilmesi sağlanmıştır. Eğer ara öğün zamanında hipoglisemi ya da hiperglisemi saptanırsa diyabetlinin müdahale edilmesine izin verilmiştir. Kan glukozu için hedefte geçirilen süre (TIR) değerlendirildiğinde; KH ve KH + protein TIR'ı istatistiksel olarak KH + Yağ ve KH + Lif değerlerinden yüksektir ($p=0,014$). Tüm öğünler değerlendirildiğinde 12 olgudan 7 (%58,3) tanesi için en yüksek TIR, KH+Protein içeren öğündür. KH+Yağ hiçbir olgu için en iyi TIR'a sahip değildir. KH + protein eğri altında kalan alan (AUC) değerleri istatistiksel olarak KH + Yağ değerlerinden istatistiksel olarak düşüktür ($p=0,08$). Glisemik dalgalanma (%CV) değerlendirildiğinde ara öğünler arasında istatistiksel fark bulunmazken değişkenlik katsayısı ortalaması en düşük olan ara öğün KH+Protein olarak belirlenmiştir. KH+Yağ öğünü istatistik olarak anlamlı olmasa da hiperglisemide geçirilen süre diğer öğünlere göre daha uzun bulunmuştur. KH+Lif öğünü de istatistik açıdan anlamlı olmasa da diğer öğünlere kıyasla en uzun hipoglisemi süresi geçirilen ara öğün olmuştur. Sonuçlarda bireyler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmakla birlikte bireyselleştirilmiş ara öğün modellerinin metabolik kontrolün sağlanmasına katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Gece ara öğünü, Tip1 diyabet, Çocuk, Adolesan, Gece hipoglisemisi, Glisemik varyablite.

ABSTRACT

The Effect of Night Snack Options on Nocturnal Blood Glucose Variability in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes

The aim of this study is to investigate whether night snacks containing different nutrients have an effect on nocturnal hypoglycemia and glucose fluctuations in children and adolescents with Type 1 diabetes. The study, which was planned as a prospective single-center nutritional intervention study, included a total of 12 cases, 4 girls and 8 boys, aged 6-17, using intensive insulin therapy. The subjects were given 4 different snacks (Carbohydrate (CH), CH+Protein, CH+Fat, CH+Fiber) three times each, for a total of 12 days. While the cases continued to follow their blood glucose in their own order, they were also followed up with a closed-circuit continuous measuring device. Snacks were consumed every evening at 21:00. If hypoglycemia or hyperglycemia was detected at the time of the snack, participants was allowed to intervene. When the time spent at the target (TIR) is evaluated for BG; KH and KH + protein TIR were statistically higher than KH + fat and KH + fiber values ($p=0.014$). When all meals were evaluated, the highest TIR for 7 (58.3%) of 12 participants was the snack containing CH+Protein. KH+FAT does not have the best snack for any participant. KH + protein area under curve (AUC) values were statistically lower than KH + fat values ($p=0.08$). When the %CV of glycemic variability was evaluated, there was no statistical difference between the snacks, but the snack with the lowest %CV average was determined as CH+Protein. Although the CH+Fat meal was not statistically significant, the time spent in hyperglycemia was found to be longer than other meals. Although the majority of CH+Fiber was not statistically significant, it was the snack with the longest hypoglycemia time compared to other meals. There are differences between individuals with the results. Although more studies are needed, it is thought that individualized snack models can contribute to metabolic control.

Keywords: Night snack, Type 1 diabetes, Children, Adolescent, Nocturnal hypoglycemia, Glycemic variability.

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) son yıllarda sıklığı giderek artan; çocukluk çağının en çok görülen kronik endokrin hastalığıdır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun verilerine göre tüm dünyada 20 yaş altında 1 milyondan fazla kişinin T1DM tanısı olduğu tahmin edilmektedir. Bu sayılara her yıl 15 yaş altında 90000'den fazla yeni olgu, 20 yaşın altında ise 120000'den fazla yeni olgu eklenmektedir (1).

T1DM; pankreasın beta hücrelerinin hasarlanması süreci ile başlayan insülin salgısında ve/veya etkisinde defektlere yol açan, hiperglisemiyle karakterize karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasını etkileyen kronik ve otoimmün bir hastalıktır (2). T1DM'nin tedavisinin temel taşlarını insülin tedavisi ve tıbbi beslenme tedavisi oluşturur. Günümüzde insülin tedavisi çoklu doz enjeksiyon (insülin kalemi) ve sürekli cilt altı infüzyonu (insülin pompası) tedavisi ile yapılmaktadır. T1DM'nin tıbbi beslenme tedavisinde ise özellikle insülin pompalarının yaygınlaşmasından sonra daha çok karbonhidrat sayımı (KS) yöntemi kullanılmaktadır. T1DM'lilerde öğün öncesi insülin dozunun hesaplanması için öğünün karbonhidrat içeriğini temel alan algoritmalar savunulmaktadır. Bu algoritmalarından biri olan KS yöntemi, öğün zamanındaki insülin dozunun belirlenmesinde "altın standart" olarak kabul edilmektedir (3). Yoğun diyabet terapisi, yoğun insülin tedavisi, günlük çoklu enjeksiyonlar, sürekli subkutan insülin infüzyonu kan glukozunun sıklıkla ölçülmesi ve alınan karbonhidrata göre insülin ayarlaması ile kan glukoz değerlerini mümkün olduğunca normale yakın tutmayı amaçlar (2).

Sıkı kontrol şiddetli hipoglisemi riskinin artması ile de ilişkilidir (4). Hipoglisemiyi önlemeye yönelik stratejiler arasında; risk faktörleri ve semptomları hakkında eğitim, kan glukozunun sıklıkla izlenmesi, uygun insülin dozu ayarlamaları, insülin analoglarının kullanımı, uygun atıştırma ve sık hipoglisemiye giren diyabetlilerde daha az katı glisemik hedefler vardır (5). Hipoglisemi, özellikle gece hipoglisemisi, T1DM'liler için iyi metabolik kontrol sağlanması açısından ana sınırlayıcı faktör olmaya devam etmektedir. Her ne kadar gece hipoglisemisi önlenmesi için beslenme stratejileri klinik uygulamada düzenli olarak önerilse de,

yatmadan önce atıştırma lıkların yararlılığı ve optimum bileşimi için kanıta dayalı bir tavsiye yoktur (6). Diyabet tedavisindeki gelişmelere rağmen metabolik kontrol sağlanmasında tüm dünyada belirlenen hedeflere ulaşamamaktadır. Gün içinde uyulması gereken birçok kuralın yanı sıra gece boyunca kan glukozunun nasıl gittiği de önem kazanmaktadır. Gece hipoglisemisi ve kan glukoz dalgalanmaları özellikle insülin kalemi kullanan ve sürekli glukoz ölçüm cihazı kullanamayan çocuk ve adolesanlarda bir sorun olmaya devam etmektedir. Gece hipoglisemisi fark edilip tedavi edilmezse bilinç kaybına nöbete ya da ölüme sebep olabilir (7). Gece hipoglisemisi ve kan glukozu dalgalanmalarını önlemek için yapılan insülin stratejisi değişiklikleri ve gece ara öğünlerinin çeşitlendirilmesi çalışmalarında kesin veriler ve uygun ara öğün seçenekleri konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır (8–10).

Bu çalışmanın amacı T1DM'li çocuk ve adolesanlarda farklı besin ögesi içerikli gece ara öğün seçeneklerinin nokturnal hipoglisemi ve kan glukozu dalgalanmalarında etkisinin olup olmadığı ve besin ögesi içeriklerinin gece boyunca kan glukozunun hedef aralıkta kalma süresini (TIR) etkileyip etkilenmediğinin saptanmasıdır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Diyabet ve Tarihçesi

Antik çağlardan beri bilinen “Diabetes mellitus” kelime anlamı olarak akıp giden ballı idrar (yunanca diyabet, akıp giden; mellitus ise bal anlamına gelmektedir) tanımının yansıttığı durumdur. Kan glukozunun yükselerek eşik değeri aşıttıktan sonra idrara geçerek tadını şekerlendirmesinin yanı sıra, klinik belirtilere de yol açan kronik bir hiperglisemidir. Temelinde mutlak ya da rölatif insülin eksikliği bulunur (11).

Diyabet tarihi M.Ö Mısır dönemlerine kadar uzanmaktadır. Birinci Yüzyılda Kapadokya’da yaşadığı sanılan “Aretaeus”, hastalığa adını veren ilk kişidir (12). Çocuklarda ve genç yetişkinlerde görülen, ketoasidoza neden olan T1DM ise, tıp literatüründe ilk olarak 19. yüzyılda görülmüş ve nadir görülen klinik bir durum olarak belirtilmiştir. Hekimler farklı bir şeker hastalığı ile karşılaştıklarını anlamış ve bilim insanı Harley 1866’da “en az iki formu bulunan şeker hastalığının birbirinden farklı tedavileri bulunmaktadır” yorumunda bulunmuştur. Erişkin diyabetlilerin tedavilerini olumlu etkileyen diyet kısıtlamaları ve modifikasyonlarının çocuklarda fayda sağlamamasıyla birlikte, 1921-1922 yıllarında yeni bir kavram olarak literatüre kazandırılmıştır (13).

Fransız bir histolog olan GE Languesse 1893 yılında, pankreas hücrelerine ‘Langerhans Adacıkları’olarak isimlendirmiştir. Zuelzer, pankreas ekstresi enjekte ederek idrar glukoz atılımının azaldığını 1908 yılında göstermiştir. Frederick Grant Banting (1891-1941) ve asistanı Charles Best, 1922 yılında ilk kez 14 yaşındaki diyabetli Leonard Thomson’a köpek pankreasından izole ettikleri ilk insülini enjeksiyon yöntemiyle vermişler ve bu tedavide başarı sağlamışlardır. Bu başarısıyla 1923 yılında Banting, fizyoloji dalında Nobel ödülü kazanmıştır. Bu önemli keşiften sonra çocuklar için ölümcül bir hastalık olan T1DM tedavisi mümkün olan bir kronik hastalık haline gelmiştir (14).

2.2 Diyabetin Sınıflandırılması (Çocuk ve Adölesanlarda)

Günümüzde çocuk ve adölesanlarda diyabet sınıflamalarının beta (β) hücre rezervi dikkate alınarak yapılması kılavuzlarda önerilmektedir. Aşağıda Uluslararası Pediatrik Diyabet Derneği'nin (ISPAD) yayınlanan son kılavuzundaki sınıflama gösterilmiştir.

I. Tip 1 Diyabet (beta hücre yıkımı sonucu komplet insülin eksikliği)

a) İmmünite ilişkili

b) İdiyopatik

II. Tip 2 Diyabet (T2DM) İnsülin direnci ve/veya insülin eksikliği

III. Diğer spesifik tipler

A) Beta Hücre Fonksiyonunda Genetik Defektler

MODY

1) MODY 1 (HNF-4 α mutasyonu)

2) MODY 2 (Glukokinaz mutasyonu)

3) MODY 3 (HNF-1 α , TCF-1 mutasyonu)

4) MODY 4 (IPF-1 mutasyonu)

5) MODY 5 (HNF-1 β , TCF-2 mutasyonu)

6) MODY 6 (neuro-D1/beta-2 mutasyonu)

7) MODY 7 (KFL11 mutasyonu)

8) MODY 8 (CEL mutasyonu)

9) MODY 9 (Pax 4 mutasyonu)

10) MODY 10 (insülin gen mutasyonu)

11) MODY 11 (BLK gen mutasyonu)

Geçici Neonatal Diyabet

6q24imprinting defektleri, KCNJ11, ABCC8 mutasyonları

Kalıcı Neonatal Diyabet

KCNJ11, ABCC8 mutasyonları

Mitokondriyal DNA mutasyonları

Diğerleri

B) İnsülin Etkisinde Genetik Defektler

- 1) Tip A insülin direnci
- 2) Leprechaunism
- 3) Rabson Mendenhall Sendromu
- 4) Lipoatrofik diyabet
- 5) Diğerleri

C) Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

- 1) Pankreatit
- 2) Travma, pankreatektomi
- 3) Neoplazi
- 4) Kistikfibrozis
- 5) Hemokromatozis
- 6) Fibrokalkuloz pankreopati
- 7) Diğerleri

D) Endokrinopatiler

- 1) Akromegali
- 2) Cushing Sendromu
- 3) Glukagonoma
- 4) Feokromasitoma
- 5) Hipertiroidizm
- 6) Somatostatinoma
- 7) Aldosteronoma
- 8) Diğerleri

E) İlaç veya Kimyasal Madde İlişkili

- 1) Vacor
- 2) Pentamidin
- 3) Nikotinic asit
- 4) Glukokortikoidler
- 5) Tiroid hormonu
- 6) Diazoksit
- 7) Beta adrenerjikagonistler
- 8) Tiyazidler

- 9) Dilantin
- 10) Alfa interferon
- 11) Diğerleri
- F) Enfeksiyonlar
 - 1) Konjenital rubella
 - 2) Sitomegalovirüs
 - 3) Enterovirüs
 - 4) Diğerleri
- G) Nadir İmmün İlişkili Diyabetler
 - 1) Stiff-man Sendromu
 - 2) İnsülin reseptör antikoları
 - 3) Otoimmün Poliglandüler Sendrom Tip 1 ve 2
 - 4) IPEX
 - 5) Diğerleri
- H) Diyabetle Seyreden Sendromlar
 - 1) Down Sendromu
 - 2) Klinefelter Sendromu
 - 3) Turner Sendromu
 - 4) Wolfram Sendromu
 - 5) Friedreich Ataksisi
 - 6) Huntington Koresi
 - 7) Laurence-Moon-Biedl Sendromu
 - 8) Miyotonik distrofi
 - 9) Porfiri
 - 10) Prader-Willi Sendromu
 - 11) Diğerleri
- IV. Gestasyonel Diyabet (15).

2.2.1 Tip 1 diyabet

Tip 1 diyabetes mellitus, pankreas adacık β hücrelerinin haraplanması sonucu olarak oluşan insülin eksikliği ya da tamamen kaybindan dolayı artan kan glukoz

seviyeleri (hiperglisemi) ile karakterize kronik, otoimmün bir hastalıktır (16). Diyabetlilerin büyük çoğunluğunda (%70-90 oranında) β -hücrelerinin kaybı T1DM ile ilişkili otoimmünitenin (T1DM ile ilişkili otoantikorların oluşumu ile birlikte) sonucudur (Tip 1A). Daha küçük kısımda ise immün yanıt ya da otoantikor saptanmaz ve β -hücre yıkımının nedeni tam anlamıyla bilinmemektedir, bu versiyon güçlü bir genetik bileşene sahiptir (Tip 1 B) (17).

2.2.2 Tip 1 diyabetin epidemiyolojisi: insidans-prevalans

Dünya üzerinde 425 milyon, 20-79 yaş aralığında %8.8 diyabetli birey olduğu tahmin edilmektedir. Artış bu hızla devam ederse; 2045 yılında 20-79 yaş arası 629 milyon kişinin, diyabetli olacağı öngörülmektedir. Dünyada 20-79 yaş arası diyabetli sayısı sırasıyla en çok Çin, Hindistan ve Amerika Birleşik Devletleri'ndedir. Diyabetlilerin yaklaşık yarısının hastalığının farkında olmadığı tahmin edilmektedir (18). Aşağıdaki Tablo 1'de Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2019 yılında yayınladığı küresel diyabet tahminleri yer almaktadır (19).

Tablo 1. Uluslararası diyabet federasyonu diyabet atlası küresel tahminleri (2019)

	2019	2030	2045
Toplam Dünya Nüfusu	7.7 milyar	8.6 milyar	9.5 milyar
Yetişkin Nüfus (20-79 yaş)	5.0 milyar	5.7 milyar	6.4 milyar
Çocuk Nüfus (0-14 yaş)	1.98 milyar	-	-
Çocuk Nüfus (0-19 yaş)	2.58 milyar	-	-
Diyabet (20-79 yaş)			
Küresel Prevelansı	%9.3	%10.2	%10.9
Diyabetli Birey Sayısı	463.0 milyon	578.4 milyon	700.2 milyon
Tip1 DM (0-14 yaş)			
Tip1 diyabetli çocuk sayısı	600.900	-	-
Her yıl yeni teşhis koyulanların sayısı	98.200	-	-

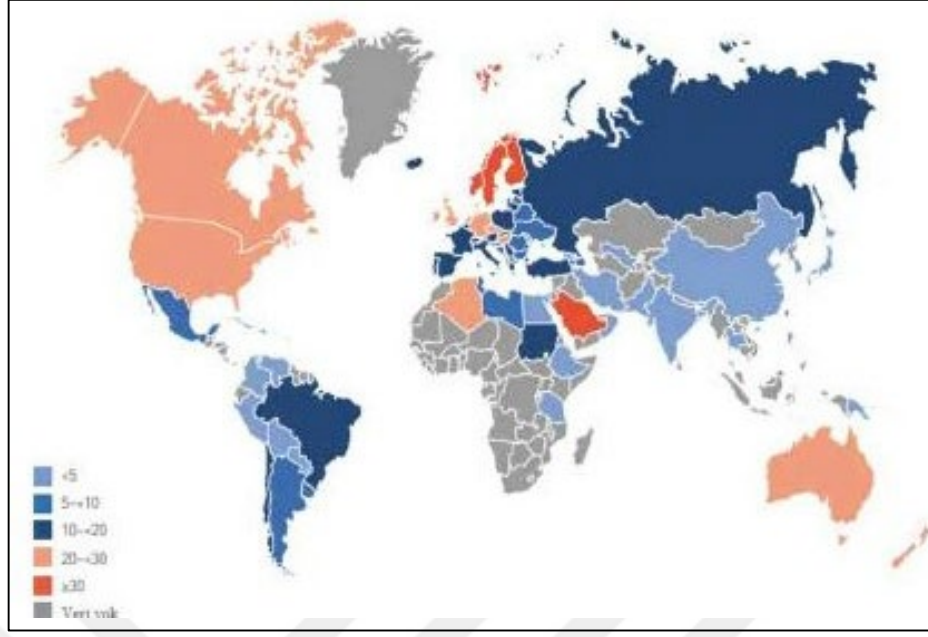
Tablo 1. Uluslararası diyabet federasyonu diyabet atlası küresel tahminleri (2019) (devam)

	2019	2030	2045
Tip1 DM (0-19 yaş)			
Tip1 diyabetli çocuk sayısı	1.110.100	-	-
Her yıl yeni teşhis konulanların sayısı	128.900	-	-

T1DM, çocukluk çağının en yaygın kronik hastalıklarındandır ve dünyadaki tüm diyabet vakalarının %5-10'unu oluşturur. Her yıl 15 yaşından küçük 96.000 çocuğun T1DM tanısı aldığı tahmin edilmektedir. T1DM epidemiyolojisi, farklı ülke ve toplumlarda değişiklik göstermektedir (19).

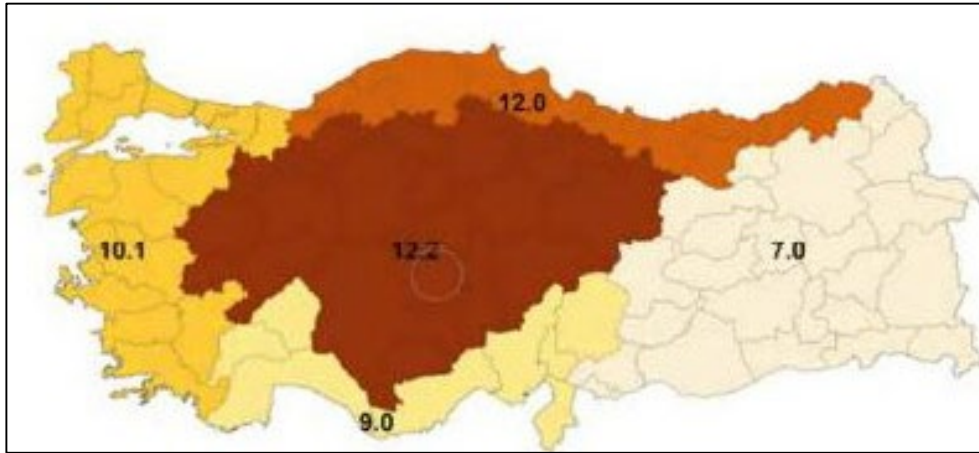
Bu çeşitli etnik gruplarda genetik ve çevresel etmenlerin derecesinin ve etkinliğinin ayrı oluşundan, sosyo-ekonomik durum farklılıklarından ve kullanılan araştırma metodlarının farklı olmasından kaynaklanmaktadır. T1DM beyaz ırkta özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık görülmektedir. En yüksek insidans Finlandiya'da 45/100000 olarak bildirilmiştir. En düşük insidans Kore'de 2/100000 olarak bildirilmiştir (20).

Ülkemizde 2014 yılında yapılan bir çalışmada T1DM insidansının 0.75/1000 olduğu gösterilmiştir (21). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2019 raporunda yıllık artışın %3 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Şekil 1'de 2019 yılında ve 15 yaşın altındaki çocuk ve adolesanlarda T1DM'nin ülkeye özgü insidans oranlarını (100.000 kişi başına) gösterilmiştir. Türkiye için bu oran %10-20 olarak belirlenmiştir (22).



Şekil 1. 2019 yılında ve 15 yaşın altındaki çocuk ve adolesanlarda T1DM'nin ülkeye özgü insidans oranları

Türkiye'de 18 yaş altı çocuklarda T1DM insidansı ve prevalansı üzerine yayınlanan son raporda insidans 10.84/100.00, prevalans 7.98/10.000 olarak bulunmuştur. Türkiye'nin coğrafik bölgelere göre insidans oranlarının en yüksek %12.2 oranında İç Anadolu Bölgesi'nde ve en düşük %7.0 oranında Doğu Anadolu Bölgesi'nde olduğu belirtilmiştir. Türkiye'de bölgelere göre T1DM insidansı Şekil 2 de gösterilmiştir (23).



Şekil 2. Türkiye'de bölgelere göre T1DM insidansı

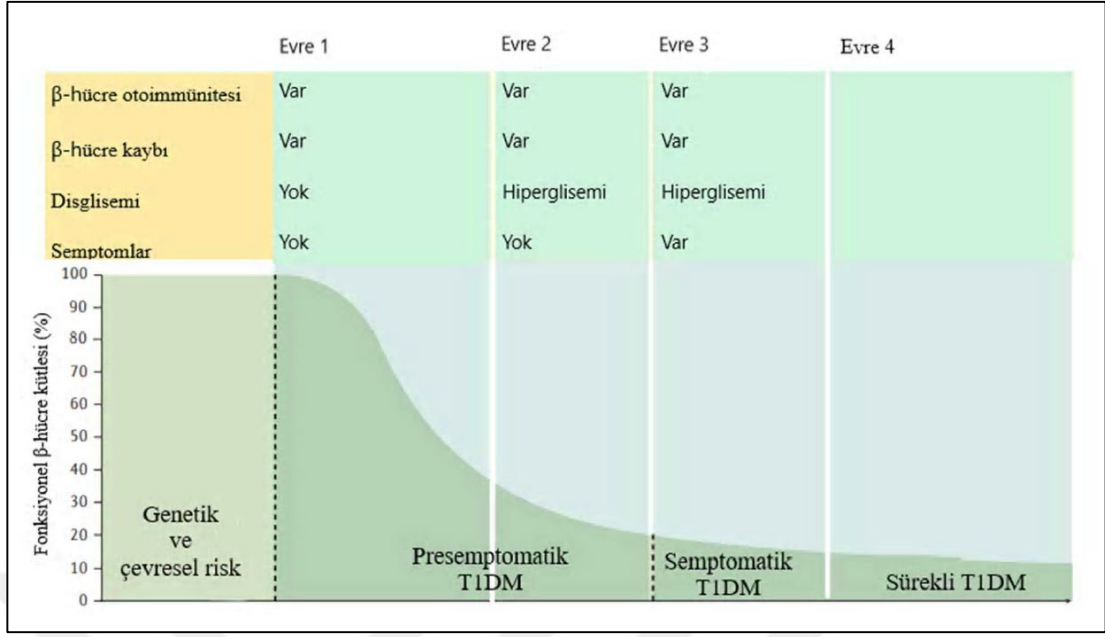
Çocukluk çağında T1DM'nin görülme yaşı iki kez zirve yapan dağılım gösterir. İlk zirve 4-6 yaş arasında görülürken, ikinci zirve 10-14 yaş arasında erken puberte dönemindedir. İlk zirve için okula başlamasıyla enfeksiyonlara maruz kalmada artış sebep gösterilirken, ikinci zirve pubertede artmış gonadal steroidlerin sebep olduğu büyüme atağı, growth hormon ve strese bağlanmaktadır (24).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada da çocukların çoğunun (%39.8) 10-14 yaşları arasında, ardından 15-18 yaşları (%35.7), 5-9 yaşları (%19.1) ve 0-4 yaşları (%5.4) tanı almış, zirve insidans ise 10-14 yaş grubunda gözlenmiştir (25).

2.2.3 Tip 1 diyabetin etyolojisi ve patogenezi

T1DM, kısmi veya çoğunlukla da mutlak insülin eksikliğine yol açan, kronik otoimmün aracılı pankreas β hücrelerinin yıkımı ile karakterize kronik bir hastalıktır. Vakaların çoğu (Tip 1A), değişken oranda meydana gelen otoimmün aracılı pankreatik β -hücre yıkımından kaynaklanır ve pankreatik β -hücrelerinin yaklaşık %90'ı haraplandığında klinik olarak semptomatik hale gelir (26).

T1DM gelişimi için riskli olarak belirlenen bireylerde klinik semptomların öncesinde farklı evrelerle ilerlediği saptanmıştır. Hastalık değişken hızlarda üç aşamada ilerler; birinci aşama normoglisemik β -hücre otoimmunitesi ve klinik semptomların gözlenmediği bir evredir, bu aşama aylar ya da yıllar sürebilir. İkinci aşama disglisemiye ilerler ancak asemptomatiktir. Üçüncü aşama ise semptomların hızla ortaya çıktığı dönemdir (27).



Şekil 3. T1DM için hastalığın oluşum seyri

2.2.3.1 Otoimmünite

T1DM, insülin sentez ve salınımından sorumlu β -hücrelerinin otoimmün mekanizmalarla yıkılması sonucu ortaya çıkmaktadır. Otoimmün süreç genellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde tetikleyici faktörlerin etkisiyle başlamaktadır. Beta hücre hasarı, immun sistemin ilk kez karşılaştığı bir takım antijenlerin salınması ve bu antijenlere karşı otoantikorlar gelişmesi ile gerçekleşir (28).

Otoantikorlar, kendileri hastalık oluşturmazlar fakat otoimmünitenin bir göstergesidirler. İnsülin otoantikoru (IAA), adacık hücre antikoru (ICA), glutamikasiddekarboksilaz (GAD65), tirozinfosfataz antikoru (IA-2 ve ICA512) hastalık ortaya çıkmadan yıllar önce serumda tespit edilebilir. Pozitif olan otoantikor sayısı ile hastalık riski arasında korelasyon vardır (26). Tablo 2’de pozitif otoantikor sayısı ile beş yıllık diyabet geliştirme riski yüzdesi ile ilgili bilgiler yer almaktadır.

Tablo 2. Pozitif otoantikör sayısı ve diyabet geliştirme riski yüzdesi

Otoantikör sayısı	Beş yıllık diyabet geliştirme riski (%)
0	0,2
1	20
2	50
3	70
4	80

2.2.3.2 Genetik yatkınlık

T1DM genetik olarak yatkın bireylerde görülmekle beraber, bilinen anlamda tam bir genetik geçişten bahsetmek zordur. Ailesinde ve yakın akrabalarında T1DM'li birey bulunanlarda, T1DM gelişme riski artmaktadır (28). Bireylerde T1DM gelişme riskleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Aile öyküsü olan bireylerde Tip1 diyabet geliştirme riski

Bireyler	Tip 1 Diyabet Gelişme Riski
Aile öyküsü olmayan	%0,4
Tip 1 diyabetli anne çocuğu	%2-4
Tip 1 diyabetli baba çocuğu	%5-8
Tip 1 diyabetli anne ve baba çocuğu	%30
Tip 1 diyabetli çocuğun kardeşi	%5
Dizigotik ikiz	%8

Genetik faktörler 5 yaşın altındaki çocuklarda T1DM etiyolojisinin önemli kısmını oluşturmaktadır. Bu nedenle ikizlerde diyabet gelişme riski daha yüksektir. Genetik yatkınlık oluşturan faktörlerin başında HLA sistemi gelir. Bu sistem 6 kromozomda yer alan, immun cevap ve transplantasyon antijenlerini kodlayan bir gen kümesidir (29).

T1DM ile ilişkili çok sayıda duyarlı gen bulunmuştur. Bu genlerden DR3 ve DR4 genlerinin diyabete sebep olduğu; DRB1*1501; DQB1*0602 genlerinin ise diyabete karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (30). DR3 ya da DR4'ten birine taşıyan bireyde

risk topluma göre 2-3 kat artmış iken, DR3 ve DR4'ü beraber taşıyanlarda risk 7 ile 10 kat artmıştır (31).

Yeni moleküler tekniklerin uygulanması ile başka DR dışındaki HLA lokuslarında da yatkınlık genlerinin varlığı desteklenmiştir. Bunlar LMP2 ve LMP7 genleridir. HLA dışındaki genlerden 6 ve 11. kromozomda yer alan (IDDM1, IDDM2) genlerin de yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir (32).

2.2.3.3 Çevresel faktörler

Genetik yatkınlığı bilinen hastaların küçük bir kısmında hastalığın ortaya çıkmasına neden olan otoimmünite gelişmesi genetik dışı nedenlerin de hastalıkta rol oynadığını destekler (29).

Perinatal faktörler: Annenin yaşının 25'ten büyük olması, preeklampsi, yenidoğan solunum yolu hastalıkları, yenidoğan sarılığı (özellikle kan grubu uygunsuzluğuna bağlı olan sarılık) T1DM riskini artıran perinatal faktörler olarak bilinmektedir. Düşük doğum ağırlığı ve prematürelite ise T1DM geliştirme riskini azaltmaktadır (33).

Virüslerin Rolü: T1DM'nin patogeneğinde çeşitli virüslerin rol oynadığı bilinmektedir, fakat tek bir virüs ya da tek bir patojen tek başına sorumlu tutulamaz. Virüsler genetik olarak yatkın bireylerde diyabet gelişimine katkıda bulunurlar. T1DM etyolojisinde viral enfeksiyonların rolü kesin olarak yalnızca konjenital rubella sendromunda kanıtlanabilmiştir (34).

Prenatal rubella enfeksiyonu, enfekte çocukların %70'inde β -hücre otoimmünite ile %40 kadarında ise T1DM gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (35). T1DM gelişiminden sorumlu tutulan diğer virüsler: Koksaki virüs, suçiçeği, kabakulak, kızamık virüsleri, rotavirüs ve enterovirüs enfeksiyonlarıdır (36).

Olası mekanizma olarak ise; pankreas adacıklarında otoimmün hasarın tetiklenmesi veya virüsün direkt olarak kendisinin adacık hücrelerinde harabiyet başlatabileceği düşünülmektedir (37).

İnek sütü: İnek sütünde bulunan serum albüminlerden birinin 17 aminoasitlik bir peptidi ile adacık antijeni arasında moleküler benzerlik bulunmaktadır. Yaşamın erken döneminde inek sütü ile tanışma otoantikör oluşumunu tetikler ve T1DM gelişimine neden olabilir. Ancak yine de, T1DM'nin gelişmesinde inek sütünün rolü ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (38).

Finlandiya'da yapılan epidemiyolojik bir çalışma çocukluk döneminde erken yaşta ve çok miktarda inek sütü alımının T1DM geliştirme riskini artırdığı görüşünü desteklemektedir (39). Başka bir kesitsel çalışmada ise inek sütüne erken başlama ile T1DM arasında ilişki gösterilememiştir (40).

T1DM'nin önlenmesi için Finlandiya Diyet Müdahale Çalışması'nda (Finnish Dietary Intervention Trial for the Prevention of Type1 Diabetes, FINDIA) 3 yaşına kadar inek sütü bazlı formüle tüketilmemesinin genetik olarak T1DM riski bulunan çocuklarda adacık otoimmünitesinin kümülatif insidansını azalttığı saptanmıştır (41).

Stres: Çeşitli çalışmalarda sonradan T1DM gelişen çocuklar arasında stresli psikolojik durumlarda artışın yaygın olarak görüldüğü bildirilmiştir, ancak bu stresin önceden var olan otoimmüniteyi kötüleştirip kötüleştirmedeği ya da otoimmüniteyi tetikleyip tetiklemediği bilinmemektedir (35).

D Vitamini: Ekvatordan kuzeye doğru çıkıldıkça T1DM insidansı artma eğilimi göstermektedir. Bu durum da D vitamininin bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde ve diyabetle ilgili metabolik yollardaki aktif rolü nedeniyle, T1DM'ye karşı potansiyel koruyucu faktörlerden biri olarak düşünülmektedir. Ayrıca vitaminle zenginleştirilen süt, D vitamini için önemli bir kaynak olmakla birlikte, inek sütü yaşamın ilk 3 ayında tüketildiğinde T1DM riskinin arttığı ileri sürülmektedir (42).

2.2.4 Klinik belirtileri

T1DM 'li bireylerde insülin eksikliği ve buna bağlı olarak ortaya çıkan hiperglisemi sonucunda; susama hissinde artış, ağızda kuruluk, iştahta artış, sık idrara çıkma, altını ıslatma, artan iştaha rağmen hızlı ve açıklanamayan ağırlık kaybı, yorgunluk, bulanık görmedir. Bu belirtiler glukozun kan dolaşımından dokulara doğru taşınamamasından kaynaklanır ve kandaki glukoz düzeyinin artmasına, idrarda yüksek glukozla birlikte sıvı kaybına neden olur (11).

İnsülin düzeyi lipolizi baskılayamayacak kadar düşük seviyelere indiğinde, keton cisimcikleri (esas olarak asetoasetat ve p-hidroksibutirat) kanda birikerek metabolikasidoza ve hiperventilasyona bağlı solunum alkalozuna yol açar. Eğer klinik tablo tedavi edilmezse; ketoasidoz, serebral ödem, kovülzyon, bilinç kaybı, koma ve ölümle sonuçlanır. Diyabetik ketoasidozda hastalar genellikle, ağız ve cilt kuruluğu, derin- hızlı nefes alıp verme, nefesin çürük meyve gibi kokması, sık idrar yapma, mide veya karın ağrısı, bulantı, kusma gibi belirtilerle sağlık kurumlarına başvururlar (43).

2.3 Diyabet Tanı Kriterleri

Diyabet tanı kriterleri;

Açlık kan glukozunun ≥ 126 mg/dl olması veya

OGTT'de (Oral Glukoz Tolerans Testi) 2. saat kan glukozunun ≥ 200 mg/dl olması veya (1,75 gr/kg max 75gr glukoz yüklenmeli)

Rasgele kan glukozunun ≥ 200 mg/dl olması ve diyabetin klasik semptomlarının olması (Poliüri, polidipsi, noktüri, enuresis, kilo kaybı, polifaji varlığında)

HbA1c $> \%6,5$ olması (Tip 1 diyabet tanısında tek başına HbA1c'nin tanısal değeri tartışmalıdır) şeklindedir (11).

Tanının Teyit Edilmesi Gereken Durumlar

- Tesadüfen saptanan asemptomatik hiperglisemi
- Hafif veya atipik klinik prezentasyon
- Akut enfeksiyonlar, travma, strese saptanan hiperglisemilerde geçici hiperglisemilerin ekarte edilmesi için kan glukoz takibi yapılmalıdır.
- Tanının teyidi için açlık ve tokluk kan glukozu ve/veya OGTT gerekebilir.

Bozulmuş Açlık Glukozu; açlık kan glukozunun 100-125 mg/dl olmasıdır.

Bozulmuş Glukoz Toleransı; OGTT’de 2. saat kan glukozunun 140-199 mg/dl olmasıdır (15).

2.4 Tip 1 Diyabetin Komplikasyonları

2.4.1 Tip 1 diyabetin mikrovasküler komplikasyonları

Mikrovasküler komplikasyonların gelişimindeki temel mekanizmalar kapiller bazal membranların kalınlaşması, membran geçirgenliğindeki değişiklikler ve küçük damarların tıkanmasıdır. Bu komplikasyonlara neden olan birden fazla patofizyolojik mekanizma mevcut var olsa da, doku hasarının temel sorumlusu olan reaktif oksijen ürünlerinin oluşmasıdır. Diyabet yaşı, diyabetlinin yaşı, aile öyküsü, dislipidemi ve hipertansiyon mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasında rol oynamaktadır (44). Protein glukozilasyonu, poliyol yolu, heksozamin yolağı, protein kinaz aktivasyonu ve koagulasyon sistemi anormallikleri patogenezi açıklamada kullanılan bazı mekanizmalardır (45).

2.4.1.1 Hipoglisemi

Hipoglisemi, kan glukozunun normal sınırların altına düşmesi anlamına gelir ve T1DM ‘li çocuklarda en sık görülen akut komplikasyondur. Güvenli bir kan glukoz konsantrasyonu; kan glukozunun düşme hızı, düşüklüğün süresi ve diyabetlinin yaşı gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle, düşük kan glukozunun

sınırlarının belirlenmesi zordur ve bireysel farklılıklar bulunmaktadır. T1DM 'lilerde hipoglisemi tanımı için kullanılan eşik değerler, diyabetli olmayan bireylerden farklıdır; örneğin T1DM'li bir çocukta kan glukoz düzeyi için güvenli alt sınır olan 70 mg/dl altına düştüğünde tedavi edilmeli/ düzeltilmelidir (46).

Hipoglisemi, T1DM tedavisinde yaygın bir iyatrojenik olarak günlük yaşam aktivitelerine müdahale eder, hastalar ve aileleri için sürekli bir tehlike oluşturur ve tedavideki çeşitli ilerlemelere rağmen, hala optimal glisemik kontrolün sağlanmasında sınırlayıcı bir faktör olmaya devam eder ve yaşam kalitesini etkiler (47).

T1DM'de, hipoglisemi kusurlu insülin replasmanından kaynaklanır. Hipoglisemi riski, tanıdan hemen sonra oluşabilecek hipoglisemiye glukagon cevabının kaybı da dahil olmak üzere, dengesiz hormon defektleri ile daha da artar (48). Akut hipoglisemi semptomları; adrenerjik (nörojenik, otonomik) ve nöroglükopenik olmak üzere iki ana gruba ayrılır:

1. Adrenerjik belirti ve bulgular

- Otonom sinir sistemi ve adrenal medullanın aktivasyonuna bağlı olarak gelişir.
- Titreme
- Soğuk terleme
- Anksiyete
- Bulantı
- Çarpıntı
- Acıkma hissi
- Uyuşma

2. Nöroglükopenik belirti ve bulgular

- Serebral kortekse glukoz sunumunun azalmasına bağlı olarak gelişir.
- Baş dönmesi
- Baş ağrısı
- Konsantrasyon bozukluğu

- Konuşmada güçlük
- Halsizlik
- Konfüzyon
- Küçük çocuklarda ise sinirlilik, ajitasyon, sessizlik ve öfke nöbetleri gibi davranış değişiklikleri ön plana çıkabilir (49).

Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Adolesanlarda Hipoglisemiye Yol Açabilecek Durumlar

- Öğün atlamak
- Alınması gerekenden daha az karbonhidrat almak
- Hipoglisemi semptomlarının hissedilmesine rağmen gerekenleri yapmamak
- Ağır fizik aktivite (gece saatlerine uzayan geç hipoglisemi riski)
- İnsülin dozunun fazla yapılması
- Enjeksiyon yerinin değiştirilmesi
- Hipoglisemi duyarsızlığı
- Alkol almak
- Karışım insülin kullananlarda enjeksiyondan önce insülinin yeterince karıştırılmaması
- Değişken insülin emilimi
- Gastroenteritler
- Hipertansiyon tedavisi için kullanılan bazı ilaçlar (non selektif beta blokerler) (15).

Hipogliseminin; sınıflandırılması;

Tablo 4. Hipogliseminin sınıflandırılması

Glisemik Tanım/Kriter Hafif (Seviye 1) Kan glukozu <3.9 mmol/L ve ≥ 3.0 mmol/L
Orta (Seviye 2) Kan glukozu < 3.0 mmol/L
Ciddi (Seviye 3) Hipoglisemi tedavisi için yardım gerektiren zihinsel ve/veya fiziksel durumun değişmesi ile karakterize ciddi bir olay (2).

Hipoglisemi tedavisinde; şiddetli hipoglisemi acil tedavi gerektirir. Hastane ortamında bu, intravenöz glukozu (%10 glukoz, 2-3 mL/kg) içerebilir. Evde veya ayaktan ortamda kas içi (IM) veya deri altı (SC) glukagon verilmelidir (25 kg'dan büyük çocuklar için 1 mg ve 25 kg'dan küçük çocuklar için 0,5 mg). Glukagon, özellikle şiddetli hipoglisemi riski yüksek olduğunda tüm ebeveynler ve bakım verenler için kolayca erişilebilir olmalıdır. Glukagonun yönetimi ile ilgili eğitim mutlaka öncesinde aileye verilmelidir (50).

Kan glukozu $\leq 3,9$ mmol/L (70 mg/dL) ise, glukozda daha fazla düşüşü önlemek için düzeltici önlemler önerilir. Yetişkinlerde, glukoz tabletleri formundaki 20 g karbonhidrat, glukoz seviyelerini yaklaşık 2.5-3.6 mmol/L (45-65 mg/dL) artırır. Çocuklarda ise 0.3 g/kg olarak tahmin edilmiştir. Pediatrik bir çalışma, 0.3 g/kg hızla etkili karbonhidrat içeren preparatların çoğu çocukta hipoglisemiye etkili bir şekilde çözdüğünü ve medyan kan glukozunu 10 dakikada 1-1.3 mmol/L ve 2-2.1 mmol/L oranında arttırdığını göstermiştir. Benzer bir ağırlık temelli yaklaşımın, insülin pompa tedavisi (İPT) kullanan çocuklarda da etkili olduğu bulunmuştur (48).

Klinik uygulamada, kan glukozu < 2 mmol/L (56 mg/dL) ise insülin iletimi genellikle askıya alınır. Tedaviden sonra 10 ila 15 dakika sonra kan glukozu tekrar test edilir. Yanıt yoksa veya yetersiz yanıt varsa, oral alım tekrarlanır. Genel olarak, hızlı etkili karbonhidrat ile ilk tedaviyi, ekmek, süt, bisküvi veya meyve gibi bir kompleks karbonhidrat (örn. 15 g) takip eder. Bununla birlikte, bu özellikle insülin pompası olanlar için her zaman gerekli değildir (48,51). Tablo 5'te olası hipoglisemi sebepleri, etkileyen faktörler ve olası hipogliseminin yönetilmesi hakkında bilgiler bulunmaktadır.

Tablo 5. Olası hipoglisemi nedenleri ve hipoglisemi yönetimi

Potansiyel Sebepler	Faktörler	Yönetim
İnsülin etki profili	İnsülin uygulamasının zamanlaması neydi? İnsülin pik etkisi ne zamandır?	<ul style="list-style-type: none"> • Daha fazla fizyolojik insülin iletimi için birden fazla günlük enjeksiyon için hızlı etkili ve uzun etkili insülin analoglarını düşünün • İnsülin pompa tedavisini düşünün, düşük glikemik öğünlere sahip çift dalga insülin bolusunu düşünün
Yakın zamanlı besin alımı	Karbonhidratların zamanlaması ve miktarı neydi? Son besin alımının pik glukoz etkisi neydi?	<ul style="list-style-type: none"> • Karbonhidrat alımını gözden geçirme • Yemeklerin yağ ve protein içeriğini gözden geçirin • Besin alımını glikemik pikler insülin etkisi pikleriyle daha yakından eşleşecek şekilde ayarlayın • Özellikle küçük çocuklarda, orta etkili insülin kullanılıyorsa, gündüz ve yatmadan önce atıştırmalıkların eklenmesi gerekebilir.
Yakın zamanlı egzersiz	Son egzersizin zamanlaması, süresi ve yoğunluğu neydi?	<ul style="list-style-type: none"> • Egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası atıştırmalıklar (15-30 g) gerekebilir • Egzersiz sırasında pompa bazal oranının askıya alınabilir • En yüksek insülin etkisinde egzersiz zamanına denk gelirse, ek karbonhidratlar gerekebilir
Son zamanlarda hipoglisemi/hipoglisemik semptom eksikliği veya hipoglisemi farkındalığı	Yakın zamanda tekrarlayan, şiddetli hipoglisemi var mı? (bu azaltılmış kontraregüler yanıtla ilişkili olabilir) Hangi glukoz seviyesinde hipoglisemiye tanımaya başlıyorsunuz? Ne tür belirtileriniz var?	<ul style="list-style-type: none"> • Tekrarlayan hipoglisemi ve/veya hipoglisemi farkındalığı olmayan hastalarda glukoz hedeflerinin yukarı doğru çekilmesi gerekebilir • Kan glukoz seviyelerinin daha sık izlenmesini düşünün • Sensör algılamalı hipoglisemi veya sensör tarafından tahmin edilen hipoglisemi ile otomatik insülin infüzyonu ile sensör destekli pompa tedavisini düşünün • Tekrarlayan hipoglisemiye yatkın hastalarda altta yatan komorbiditeler için tarama düşünün
Uzun süreli hipoglisemiler, gece hipoglisemisi	Gece boyunca glukoz değerleri nelerdir? Kan glukozu izleme, özellikle gece boyunca hipogliseminin saptanmasında ve ciddi ve şiddetli atakların önlenmesinde önemlidir	<ul style="list-style-type: none"> • Kan glukoz seviyelerinin gece boyunca artmış olarak izlenmesini düşünün • İnsülin profillerini gözden geçirin • Sensörle güçlendirilmiş pompa terapisi veya gerçek zamanlı CGM'yi düşünün

2.4.1.2 Hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz

Kan glukozunun ≥ 200 mg/dl olması hiperglisemi olarak değerlendirilir ve tespit edildiğinde düzeltilmesi önerilir. Kan glukozunun uzun süreli yüksekliği ketoz ve düzeltilmediği takdirde ketoasidoz denilen tabloyla sonuçlanır. Diyabetik ketoasidoz ve HHD (Hiperosmolar Hiperglisemik Durum), insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenezi ve tedavisi büyük ölçüde benzer, iki önemli metabolik bozukluktur. Ön plandaki sorun mutlak insülin eksikliğidir.

Diyabetik ketoasidoz tanısı için biyokimyasal kriterler (DKA):

- Hiperglisemi (kan glukozu > 11 mmol/L [≈ 200 mg/dL])
- Venöz pH < 7.3 veya serum bikarbonat < 15 mmol/L
- Ketonemi (kan β -hidroksibüirat ≥ 3 mmol/L) veya orta veya şiddetli ketonüri.

Ketonemi: Kan beta hidroksibütirat (BOHB) düzeyi ≥ 3 mmol/L

Ketonüri: İdrar ketonu $\geq +2$

DKA'nın klinik belirtileri şunlardır:

Dehidratasyon, taşikardi, taşipne, derin nefes alma solunumu, nefeste aseton kokuları, bulantı ve/veya kusma, karın ağrısı, bulanık görme, karışıklık, uyuşukluk, bilinç düzeyindeki ilerleyici azalma ve nihayetinde bilinç kaybı (koma) (52).

Yeni tanı alan hastalarda DKA için risk faktörleri arasında daha genç yaş, gecikmiş tanı, düşük sosyoekonomik durum ve düşük T1DM prevalansı olan bir ülkede ikamet yer almaktadır. Bilinen diyabetli hastalarda DKA için risk faktörleri arasında çeşitli nedenlerle insülinin ihmal edilmesi, tıbbi hizmetlere sınırlı erişim ve insülin pompası kullanan diyabetlilerde insülin iletiminin kesilmesi sayılabilir (49).

2.4.1.3 Diyabetik nefropati

Diyabetik nefropati (DN), diyabetin önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir. Klasik olarak DN, diabetes mellituslu bir bireyde ısrarlı proteinüri (>500 mg/24) veya albuminüri (> 300 mg/24 saat) varlığı olarak tanımlanır (53).

Albuminüriye genellikle, kan basıncı yüksekliği ve böbrek fonksiyonlarında devam eden azalma eşlik eder. Gelişmiş ülkelerde DN, kronik böbrek hastalığının ve son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık nedenidir. Diyabetik nefropati klinik olarak çocukluk ve ergenlik döneminde nadirdir. Diyabetik nefropatinin erken evrede saptanması ve kan basıncının kontrolü SDBY'nin engellenmesi açısından önemlidir (15).

T1DM'lilerde böbrekte meydana gelen değişiklikler genellikle beş aşamada sınıflandırılır ve böbrek morfolojisi ve fonksiyonundaki spesifik ve ilerleyici değişiklikleri yansıtır. En erken aşama glomerüler hipertrofi, hiperfiltrasyon ve hiperperfüzyon ile karakterizedir. Bunu, normal aralıkta subklinik morfolojik değişikliklerin bir aşaması ve albümin atılım oranlarında (AER) artış izler (54). 30 ila 300 mg/24 saat veya 20 ila 200 µg/dak arasında bir AER ile albümin atılımında daha fazla artış 24 saatlik veya zamanlanmış idrar toplanması, açık proteinüriye (eski adıyla "makroalbuminüri") olarak adlandırılır. (AER> 200 µg/dak veya> 300 mg/daha fazla) ilerleyebilen albuminüri (eski adıyla "mikroalbuminüri") (aşama 3) gelişimini gösterir. (evre 4) ve herhangi bir tedavi olmaksızın SDBY'ye (evre 5) kadar ilerleyebilir (55).

2.4.1.4 Diyabetik nöropati

Diyabet, somatik ve otonom sinir sistemini etkileyebilir. Gençlerde periferik nöropati prevalans oranları <%10'dan %27'ye kadar değişir ve artabilir, ancak bu değişkenliğin bir kısmı tanınmış risk faktörlerine ek olarak kullanılan farklı tarama yöntemleri ile ilişkili olabilir (56).

Otonom nöropatinin klinik semptomları pediatrik popülasyonda nadirdir, ancak subklinik bulgular bildirilmiştir. Diyabetik nöropatinin en önemli ilişkileri glisemik kontrol ve diyabet süresidir (57).

2.4.1.5 Diyabetik retinopati

Proliferatif olmayan retinopati, mikroanevrizmalar, hem ön hem de intraretinal retina kanamaları, iskemi ve venüler dilatasyon ile karakterizedir. Proliferatif olmayan retinopatinin hafif ve orta evreleri görme için tehdit edici değildir ve her zaman retinopatinin daha ciddi evrelerine ilerlemez (58).

Şiddetli proliferatif olmayan retinopati, vasküler obstrüksiyon, retina kanaması ve mikroanevrizma sayısındaki artış, IRMA'lar, belirgin venöz anormallikler ile retina sinir liflerinin artması ile karakterizedir. Damarlar, görme tehdit edici ve/veya vitreoretinal boşluğa yırtılabilir veya kanabilir (57).

Diyabetik maküler ödem/makülopati, merkezi retinada eksüdasyon ve şişme üreten vasküler yetkinlik ve mikroanevrizma oluşumu ile karakterizedir (59). Ergenlerin, diyabetli yetişkinlere kıyasla retinopatinin görmeyi tehdit eden aşamalarına (şiddetli proliferatif olmayan retinopati veya daha kötü ve/veya diyabetik maküler ödem) ilerleme riski daha yüksektir. İlerleme, özellikle zayıf glisemik kontrole sahip olanlarda hızlı olabilir (60). Bu nedenle, ergenlik, erken diyabetik retinopati belirtileri ve değiştirilebilir risk faktörleri için taramalara yönelmesi gereken zamandır. Diyabetik retinopati için düzenli tarama, diyabet nedeniyle kör hastaların oranını azaltmıştır.

2.4.2 Tip 1 diyabetin makrovasküler komplikasyonları

T1DM'nin makrovasküler komplikasyonları kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalıklar bulunmaktadır ve T1DM'li yetişkinler için morbidite ve mortalitenin en temel nedenleridir. Çocuk ve adolesanlarda daha nadir görülmekle birlikte; ateroskleroz görülmesine katkıda bulunan faktörler, yüksek plazma lipit

konsantrasyonu, sigara kullanımı, hipertansiyon, obezite, ailede kalp hastalığı öyküsü varlığıdır (61).

2.4.2.1 Ateroskleroz

Yapılan çalışmalara göre, T1DM'li çocukların %14-45'inin iki veya daha fazla kat kardiyovasküler hastalık risk faktörüne sahip olduğu tahmin edilmektedir (62). Ayrıca genel popülasyona kıyasla diyabetli bireylerde kardiyovasküler hastalık kaynaklı mortalite ve morbiditeler belirgin şekilde artmıştır (63). Ateroskleroz çocukluk ve ergenlik döneminde başlar ve karotidlerin ve aortanın intima-media kalınlığı ile ilişkilidir (64). Sessiz koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylar, zayıf glisemik kontrol ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (65).

Kolesterol, aterosklerozun başlangıcında ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar. İyi kontrol edilen T1DM, lipid bozuklukları ile ilişkili değildir, ancak daha gelişmiş lipoprotein alt sınıf incelemeleri aterojenik profilleri ortaya çıkarmaktadır (66).

Zayıf glisemik kontrol, potansiyel olarak daha aterojenik bir lipoprotein profili ile ilişkilendirilmiştir (67). Bu nedenle çocukluk çağında metabolik kontrolün sağlanabilmesi ateroskleroz ve kalp hastalıkları riskinin azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır (68).

2.4.2.2 Diyabetik ayak

Diyabetik ayak ülserleri özellikle yetişkin hastalarda çok sık görülmekle birlikte, diyabetik bireylerin yaklaşık %15'ini etkilediği tahmin edilmektedir. Birçok nedenin eşzamanlı etkileri sonucunda ortaya çıkmaktadır (69).

Altta yatan başlıca nedenler; periferik vasküler hastalıktan kaynaklanan periferik nöropati ve iskemik alanlar olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte enfeksiyonlar, travmalar, osteomyelit ve uzun süreli hiperglisemiler gibi faktörler de durumun kötüleşmesine neden olmaktadır (70).

2.4.3 Tip1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda komplikasyon taraması

Komplikasyonların önlenmesi ve takip edilebilmesi için komplikasyon taramaları önemlidir. T2DM’de komplikasyonlar tanı anında taranırken T1DM’li çocuk ve adolesanlar için daha farklı bir tarama algoritması bulunmaktadır (11). Aşağıdaki Tablo 6’da tarama algoritması gösterilmektedir (68).

Tablo 6. T1DM’li çocuk ve adolesanlarda komplikasyon tarama algoritması

	Taramaya ne zaman başlanmalı?	Tarama yöntemleri	Risk faktörleri
Nefropati	11 yaşından itibaren 2-5 yıllık diyabet süresi	İdrar albümin/kreatinin oranı	Hiperglisemi Yüksek kan basıncı Lipid anormallikleri Sigara içmek
Retinopati	11 yaşından itibaren 2-5 yıllık diyabet süresi	Midriyatik oftalmoskopi için fundus izlemi	Hiperglisemi Yüksek kan basıncı Lipid anormallikleri Yüksek VKİ
Nöropati	11 yaşından itibaren 2-5 yıllık diyabet süresi	Öykü Fizik Muayene Klinik testler	Hiperglisemi Yüksek VKİ Yaş Diyabet süresi Genetik
Makrovasküler komplikasyonlar	11 yaşından itibaren 2-5 yıllık diyabet süresi	2 yılda bir lipid profili, Yıllık kan basıncı	Hiperglisemi Yüksek kan basıncı Lipid anormallikleri Yüksek VKİ Sigara içmek

2.5 Tip 1 Diyabetin Tedavisi

T1DM ‘nin tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım izlenir ve bu tedavi medikal tedavi, tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz temeline dayalıdır. T1DM tedavisinde temel amaç optimal glisemik kontrolü sağlamak ve mümkün olduğunca fizyolojik insülin salınımını taklit edecek tedavi planlamaların yapılandırılmasıdır (15). Diyabet tedavisi bir ekip işidir ve bu ekipte bir çocuk endokrin uzmanı, diyabet eğitim hemşiresi, diyabet diyetisyeni, psikolog ve mümkünse bir sosyal hizmet uzmanı bulunmalıdır (71). Tedavi basamakları için gerekli faktörler şöyle sıralanabilir;

1. Diyabet eğitiminin verilmesi
2. İnsülin tedavisinin uygulanması
3. Tıbbi beslenme tedavisinin planlanması
4. Fiziksel aktivite ve egzersiz
5. Psikolojik durumun iyileştirilmesi (72).

2.5.1 Glisemik kontrol

T1DM'nin kontrolünde glisemik hedeflere ulaşmak en önemli parametrelerden biridir ve takiplerde bu hedeflere ulaşıp ulaşılamadığının izlenmesi önemlidir. İyi glisemik kontrol iyi metabolik kontrol anlamına gelmektedir ve uzun yıllardır kullanılan en önemli parametre günlük parmak ucu kan glukozu izlemi ile birlikte 3 ayda bir takip edilen HbA1c olmuştur. HbA1c, hemoglobinin enzimatik olmayan glikasyonunu ölçen ve %50 son bir aylık glisemiye göstermekle birlikte 2-3 aylık bir süre boyunca ortalama kan glukoz düzeylerini yansıtan kronik glisemi için yaygın olarak kullanılan bir testtir (73).

HbA1c, açlık plazma glukozuna göre daha stabildir, hastalık ve stres dönemlerinde daha az sapma gösterir. HbA1c testinin sınırlılığı ise, kan glukozu ölçümlerinden daha pahalı olmasıdır. Ayrıca glisemik dalgalanmaları da göstermez (74).

Ek olarak, kırmızı kan hücrelerinin ömrünü kısaltan belirli anemi ve hemoglobinopatileri olan hastalarda HbA1c testleri yanıltıcı olabilir (43). Aşağıdaki tablolarda (Tablo 7 ve Tablo 8) kan glukozu ve HbA1c hedefleri ve ortalama HbA1c ve karşılık gelen ortalama kan glukoz değerleri tabloları sunulmuştur.

Tablo 7. Farklı otoritelere göre öğün öncesi ve sonrası glisemik hedefler

	HbA1c NICE Hedefleri ≤48 mmol/mol (≤6.5%)	HbA1c ISPAD Hedefleri <53 mmol/mol (<7%)	HbA1c ADA Hedefleri <58 mmol/mol (<7.5%)	
Glisemik kontrol Hedefleri	Yemek öncesi	4.0-7.0 mmol/L (70-126 mg/dL)	4.0-7.0 mmol/L (70-130 mg/dL)	5.0-7.2 mmol/L (90-130 mg/dL)
	Yemek sonrası	5.0-9.0 mmol/L (90-162 mg/dL)	5.0-10.0 mmol/L (90-180 mg/dL)	
	Yatmadan önce	4.0-7.0 mmol/L (70-126 mg/dL)	4.4-7.8 mmol/L (80-140 mg/dL)	5.0-8.3 mmol/L (90-150 mg/dL)

Kısaltmalar: ADA, Amerikan Diyabet Derneği; BG, kan glukozu; CGM, sürekli glukoz izleme; HbA1c, hemoglobin A1c; ISPAD, Uluslararası Çocuk ve Ergen Diyabet Derneği; NICE, Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü.

Tablo 8. HbA1c düzeylerine göre tahmini ortalama glukoz değerleri

NGSP-A1C (%)	DCCT ortalama glukoz (mg/dl)	ADAG* ortalama glukoz (mg/dl)	IFCC-A1C** (mmol/mol)
5	100	97	31
6	135	126	42
7	170	154	53
8	205	183	64
9	240	212	75
10	275	240	86
11	310	269	97
12	345	298	108

NGSP: National Glucose Standardization Program, A1C: HbA1c, DCCT: Diabetes Control and Complications Trial, ADAG: A1Cderived average glucose, IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.

*ADAG ortalama glukoz = 28.7 x A1C-46.7

**A1C (mmol/mol) = [A1C (%) - 2.15] x 10.929(75)

2.5.2 Glisemik değişkenlik

Glisemik değişkenlik, glisemik kontrol kalitesini değerlendiren ve son yıllarda sürekli glukoz ölçüm cihazlarının kullanımının yaygınlaşmasıyla gündeme gelen önemli

bir husustur. Diyabet izleminde göz önünde bulundurulması gereken bir tedavi hedefi olduğu düşünülmektedir (76)

Tip1 diyabetlilerde disglisemi, sürekli kronik hiperglisemi ve glisemik değişkenlik olmak üzere iki temel kavramı içermektedir. Glisemik dalgalanma ya da glisemik varyabilite olarak bilinen glisemik değişkenlik kavramı diyabetli bireylerde kan glukoz seviyelerinin normal olarak kabul edilen değerlerin altında ve üzerinde seyretmesi olarak tanımlanabilmektedir. Glisemik seyirdeki azalış ve artışları değerlendirebilmek için öne sürülmüş bir kavramdır. Ortalama kan glukozu etrafındaki dalgalanmaların amplitüdünün, sıklığının ve süresinin bir ölçüsüdür ve hipoglisemi riskiyle ilişkilidir. Sürekli Glukoz Monitör Sistemi (CGMS) sayesinde değerlendirilebilir hale gelmiştir. Glisemik değişkenliğin diyabetik komplikasyonlar için ek bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Glisemik dalgalanmalar farklı mekanizmalar aracılığıyla komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olabilir. Bunlardan ilki protein glikozilasyonu ile ortaya çıkan ileri glikozillenme son ürünlerinin (AGE) aşırı üretimi ve ikincisi oksidatif strestir. Plazma glukoz düzeyindeki dalgalanmalar serbest radikallerin düzeyinin artmasına neden olmaktadır. Glisemik değişkenliğin yarattığı oksidatif stres ve serum osmolalite değişkenliği, hücre, doku ve organ düzeyinde hasarlara yol açmaktadır (77).

Akut hiperglisemik dalgalanmalar kronik hiperglisemiye göre, oksidatif stres ve endotel hasarı üzerinde daha fazla etkilidir. Aynı HbA1c düzeyine sahip iki diyabetli bireyde glisemik dalgalanma profillerinden kaynaklanan farklı komplikasyon düzeyleri gözlenebilmektedir. Bu nedenle diyabetli bireyin tedavi ve izlemi için yalnızca preprandiyal ve postprandiyal kan glukoz düzeyi değil, bireyin gün içerisinde yaşadığı hipoglisemi ataklarını ve postprandiyal hiperglisemi düzeyini belirlemek gerekli ve önemli hale gelmektedir. Glisemik değişkenlik günler arasındaki açlık plazma glukozundaki değişkenliği, gün içi ve günden güne değişen postprandiyal plazma glukozunu, gün içi glisemik seyirin tümüne ilişkin dalgalanmaları ölçmeye yarayan bir kavram bütünüdür (77,78).

2.5.3 İnsülin tedavisi

Normal fizyolojik kalıpları olabildiğince yakından taklit eden insülin tedavisi, T1DM için temel tedavi prensibi olmaya devam etmektedir. Son yıllardaki bütün gelişmeler insülin tedavisinin verilmiş şekli ile ilgilidir. Genel olarak, son on yılda çoklu günlük enjeksiyon ve sürekli cilt altı insülin infüzyonuna doğru bir paradigma kayması olmuştur. Daha önceki tedaviler, çocuklarda ağırlı enjeksiyonlardan kaçınmaya odaklanmış, bu da çok az esneklik ve diyet kısıtlamaları olan rejimlere yol açarken, şu anda bazal ve prandiyal insülinin farklı ikamesi olan yoğun rejimler pediatrik diyabet yönetiminde altın standart haline gelmiştir (79).

İnsülin tedavisi, 1922'de her ana yemekten önce insülin enjeksiyonu ve gece genellikle saat 01'de bir enjeksiyon kullanılarak başladı. 1935'ten sonra, orta ve uzun etkili insülinin gelişmesiyle, çoğu hasta günde bir veya iki enjeksiyona geçti. Daha 1960 yılında yapılan bir araştırma, 1935 ile 1945 arasında tanı alan ve günde bir veya iki enjeksiyon kullanan hastaların, birden fazla günlük enjeksiyon kullanan 1935'ten önce teşhis edilenlere kıyasla 15 yıllık diyabetten sonra çok daha yüksek retinopati riski taşıdıklarını gösterdi (%61'e kıyasla %4) Şimdiye kadar hiçbir randomize kontrollü çalışma, her iki grup da eşit eğitim girdisi aldığı anda daha eski daha geleneksel insülinlerin kullanıldığı tedavi yöntemlerinin uzun vadeli sonuçlarını daha yeni rejimlerle karşılaştırmadı. Ancak geleneksel insülinlerin belirli klinik sınırlamalara sahip olması, hızlı ve uzun etkili yeni analogların geliştirilmesine yol açmıştır (80).

2.5.3.1 İnsülin türleri ve etki süreleri

Günümüzde diyabet tedavisinde kullanılan ve piyasada bulunan insülin çeşitleri, etki başlangıç süreleri, ortalama pik zamanları ve ortalama etki süreleri aşağıdaki Tablo 9'da detaylı olarak gösterilmektedir (15).

Tablo 9. İnsülin türleri, etki başlangıç, pik ve toplam etki süreleri

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
HIZLI ETKİLİ			
Lispro U100 & U200	<15 dk	30-90 dk	3-5 st
Biyobenzer İnsülin Lispro U100**	<15 dk	30-90 dk	3-5 st
Glulisin	15-30 dk	30-60 dk	4 st
Aspart	<15 dk	1-3 st	3-5 st
Çok Hızlı Etkili Aspart**	4 dk	30-90 dk	3-5 st
Regüler İnhaler İnsülin**	<5 dk	20-40 dk	3 st
KISA ETKİLİ			
Regüler U100	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
ORTA ETKİLİ			
Regüler U500**	30 dk	2-4 st	<24 st
NPH	1-2 st	4-10 st	>14 st
UZUN ETKİLİ			
Detemir	3-4 st	6-8 st (≈Piksiz)	20-24 st
Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 st
Biyobenzer İnsülin Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 st
Glargin U300	90 dk	Piksiz	<36 st
Degludec U100 & U200**	30-60 dk	Piksiz	<42 st
KARIŞIM			
NPH/Reg 70/30	30 dk	2-4 st	14-24 st
NPA/Asp 70/30	6-12 dk	1-4 st	18-24 st
NPL/Lis 75/25	15-30 dk	30-150 dk	14-24 st
NPL/Lis 50/50, NPA/Asp 50/50	15-30 dk	30-180 dk	14-24 st
NPA/Asp 30/70**	10-20 dk	1.6-3.2 st	14-24 st
Deg/Asp 70/30***	14-72 dk	2-3 st	>24 st

*Etki başlangıcı, pik etki ve etki süresi hastaya özgü nedenlerle değişim gösterebilir. Pik etki ve etki süresi bağımlı olup yüksek dozlarda etki süresi uzar.

**Ülkemizde ruhsatlı değildir veya satışa sunulmamaktadır.

***Diğerlerinden farklı olarak etki süresi daha uzundur (uzun etkili karışım) ve kısa/hızlı etkili insülin ile bu insülinin protaminle etkisinin uzatılmış halinin karışımını değil, iki ayrı insülin preparatının karışımını içermektedir (Ko-formülasyon).

NPH: Nötral protamin Hagedorn, Reg: Regüler, NPA: Nötral protamin aspart, Asp: Aspart, NPL: Nötral protamin lispro, Lis: Lispro, Deg: Degludec.

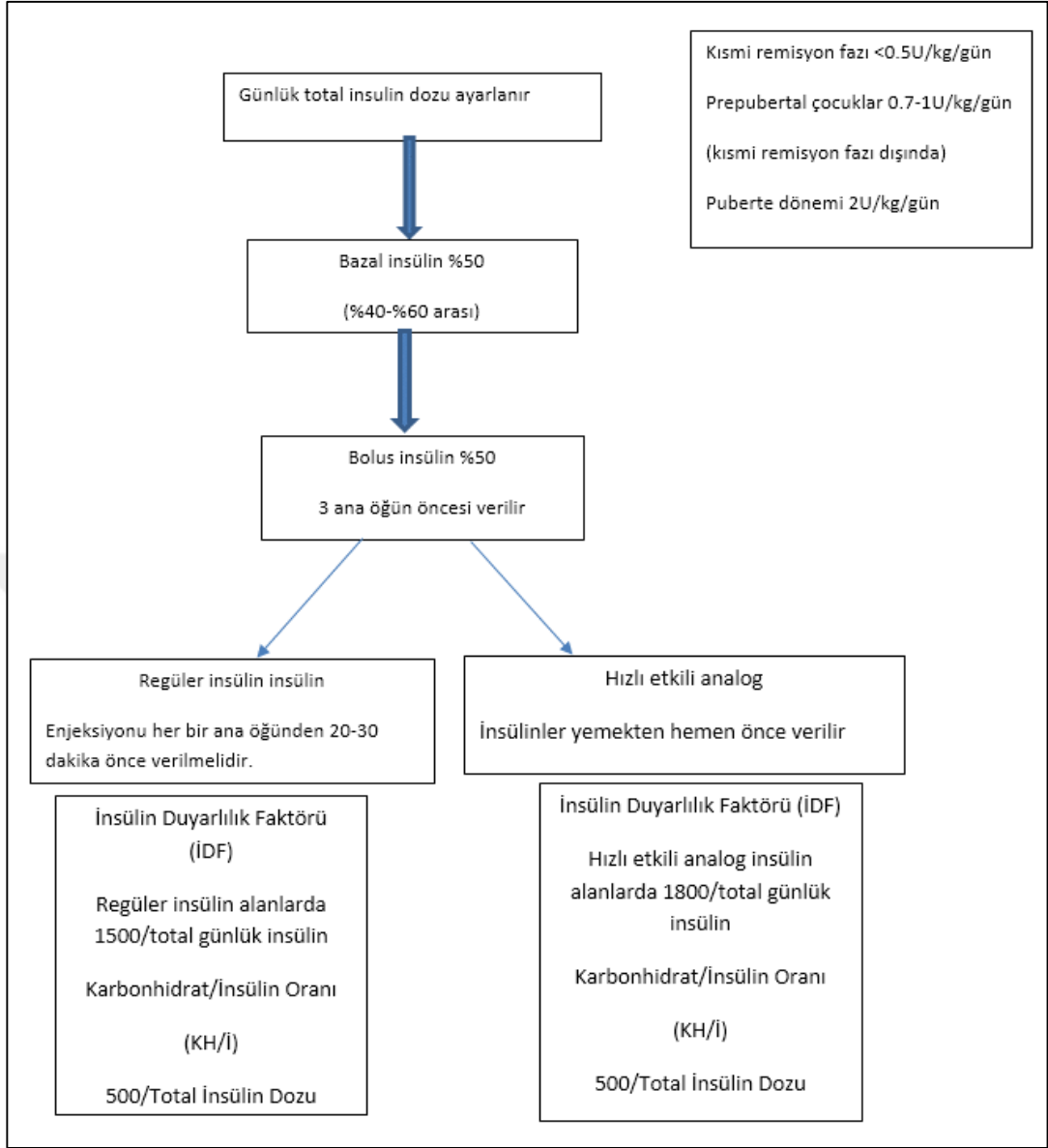
2.5.3.2 Çoklu doz insülin tedavisi ve insülin infüzyon pompası

Doğru insülin seçimi ve doğru insülin dozu hipoglisemiye neden olmadan glisemik kontrolün en iyi şekilde sağlanması ve çocuğun kilo alımı ve boy uzama hızının optimal seyredebilmesi için önemlidir. Kullanılacak insülin tercihi çocuğun yaşı, ağırlığı, ailenin durumu da göz önünde bulundurulmalıdır. Günümüzde en yaygın

kullanılan insülin uygulaması; bazal ihtiyacı karşılayacak 24 saat etkili insülinler ve ana öğünlerde kullanılan hızlı etkili insülinlerdir (81).

Son yıllarda ile insülin pompası yoluyla insülin infüzyonu da daha güncel ve daha iyi bir tedavi yöntemi olarak literatürde yerini almaya başlamıştır. İnsülin dozunun ayarlanmasında bireysel faktörler önemlidir ancak; tedaviye başlarken standart bazı algoritmalar rehber alınır (15).

Yeni tanıdan sonra kısmi remisyon fazında (balayı döneminde) günlük total insülin dozu genellikle <0.5 U/kg/gün civarındadır. Prepubertal çocuklarda balayı dönemi dışında 0.7-1 U/kg/gün'dür. Puberte döneminde 1-1,5 U/kg/gün olabilir (15). Bu algoritma aşağıda Şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4. İnsülin tedavi algoritması

Tedaviye başlandıktan sonra kan glukoz seyrine ve diyabetlinin ihtiyaçlarına göre doz ayarlamaları yapılır. Uygun görülen diyabetliler insülin infüzyon pompa tedavisine (İPT) geçilir (82).

İnsülin pompası tedavisi ilk kez 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. İlk dönemlerde kullanılan pompalar büyük ve güvenilmezdi. Sadece tek tip bazal insülin infüzyonu ve manuel olarak bolus uygulama özelliği olan pompalardı. Teknolojik gelişmelerin hızlanmasıyla insülin infüzyon pompaları daha küçük, güvenilir,

programlanabilir farklı bazal infüzyon hız seçenekleri olan, değişik bolus tipleri (yayma, ikili, kare) gönderme özelliği olan, bolus doz hesaplanması için otomatik hesaplamalar yapabilen araçlar haline geldiler (83).

Çoklu doz tedaviye göre; glisemik duruma göre insülin infüzyon hızında yapılan planlı ve anlık değişiklikler İPT'yi avantajlı hale getirmektedir. Konvansiyonel insülin infüzyon pompalarında; bir cilt altı insülin infüzyon sistemi (katater ve kablo sistemi), insülin rezervuarı (her ikisi de 2-3 gün ara ile değiştirilir) ve taşınabilir pompa bulunmaktadır. Kablo sisteminin en aza indirildiği yama pompalar da bulunmaktadır. Bu sistemde infüzyon seti, rezervuar, pompa ve otomatik pompa takma sistemi tek bir ünite şeklinde cilde uygulanabilmektedir (81).

Pediyatrik T1DM'li olgularda insülin infüzyonunda esneklik sağlaması, çok küçük dozlarda insülin infüzyonu yapılabilmesi özellikle çok küçük çocuklardaki ihtiyacı daha iyi karşılayabildiğinden İPT özellikle bu grupta gittikçe popüler hale gelmektedir. Günümüzde standart insülin infüzyon pompalarından sonra hipoglisemiye engellenmek amacıyla glukoz değeri önceden belirlenmiş değere eriştiğinde veya sensör kan glukozundaki düşme hızına bağlı olarak belli bir süre sonra hipoglisemi gelişeceği öngörüldüğünde insülin infüzyonunu durduran sensörlü pompa tedavileri kullanılmaktadır. Bu tedavilerin ilerleyen zamanlarda metabolik kontrolü daha iyileştirebileceği düşünülmektedir (84).

2.5.4 Kan glukozu izlemi

T1DM tedavisinde metabolik kontrol sağlamada önemli faktörlerden biri diyabetlilerin kendi kendine kan glukoz izlemi yapmalarıdır. Kendi kendine kan glukozu izlemi, diyabetlilerde uygulanan tedavinin etkisini ve glisemik hedeflere ulaşılma durumunu değerlendirmeye olanak sağlar (85).

Böylece asemptomatik hipoglisemi ve hipergliseminin önlenmesinde ve izlenmesinde, kan glukozuna göre insülin dozlarının ayarlanabilmesinde önemli bir rol oynar (86). İyi bir kan glukoz izlemiyle metabolik kontrol iyileştirilebilir ve önemli

mortalite ve morbiditelere yol açabilen komplikasyonlar önlenabilir (87,88). T1DM'li çocuk ve adolesanlar için önerilen kan glukozu izlem sıklığı günde en az 3-4 kez ve haftada bir kez gece 03:00'de kapiller kan glukozu kontrolü yapılması ve ideal olarak her ana öğün öncesi ve öğünde ilk lokmanın alınmasından 2 saat sonra ve gece yatmadan önce 23 olmak üzere günde 7 ölçüm yapılması gerektiği şeklindedir. İzlemede kan glukozu değerleri %75-80 oranında hedef değerler arasında ise diyabetli birey iyi kontrol altındadır (89).

2.5.4.1 Keton ölçümü

Kan glukozunun 250 mg/dl üzerinde seyrettiği ya da enfeksiyon kaynaklı hastalık durumlarında; idrardan ya da kandan keton izlemi önerilmektedir. Kan glukoz yüksekliği ile seyreden keton pozitifliği insülin eksikliğinin bir göstergesidir (90).

2.5.4.2 Parmak ucu kan glukozu izlemi ve sürekli glukoz ölçüm cihazları

Diyabetliler kan glukozu takilerini parmak ucundan kapiller kan örneği ile ya da son yıllarda giderek gelişen dokular arası sıvıdan glukoz izlemi yapabilen sürekli glukoz ölçüm cihazları (CGM) ile takip edebilmektedirler. Sürekli Glukoz İzlem cihazları, aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi, cilt altına yerleştirilen sensör, cilt üstündeki elektrik kaynağı ve veri depolamayı sağlayan transmitter ile verilerin gönderildiği bir okuyucudan (Akıllı telefon veya akıllı saat) oluşmaktadır. Sensör, glukoz oksidaz enziminin katalizlediği biyokimyasal bir tepkime ve bunun elektrik sinyaline dönüşmesi aracılığıyla doku sıvısındaki glukoz düzeyini sürekli olarak ölçmekte ve bu verileri her 1-5 dakikada bir kaydetmektedir. Elektriksel sinyaller, bir algoritma ile glukoz verisine dönüştürülmektedir. Bu algoritma, diyabetlinin kendisinin yaptığı kan glukozu ölçümleriyle veya cilt altı glukoz ölçümlerine göre otomatik olarak yapılan kalibrasyon yoluyla kayıt periyotlarında ölçümlerini günceller ve bu kalibrasyon sayesinde doğru glukoz değerlerini gösterir. Transmitterde depolanan veriler ise, 5-15 dakikada bir alıcıya gönderilmektedir. Doku sıvısındaki glukoz düzeyleri, kan glukozu stabil olduğunda genel olarak kan glukoz düzeylerine

çok yakındır ve ortalama 5 dakika kadar bir gecikme zamanı (Lag time) bulunmaktadır (91,92).

CGM cihazları üç kategoriye ayrılabilir: kör/geriye dönük CGM, gerçek zamanlı CGM ve aralıklı olarak taranan/görüntülenen CGM (isCGM). Körleştirilmiş CGM genellikle kısa bir süre boyunca aralıklı olarak uygulanır ve sağlık uzmanlarına tanıya yardımcı olmak, tedavideki değişiklikleri kolaylaştırmak için glukoz dalgalanmaları ve kalıpları hakkında bilgi sağlar. Glisemik kontrolü iyileştirmek için bir eğitim aracı olarak hizmet edebilir (93).

Gerçek zamanlı CGM'ler, hipoglisemi ve hipergliseminin eşik değerleri ve tahminleri için gerçek zamanlı alarmların yanı sıra hızlı glisemik sapmalar için değişim hızı alarmları kullanır. Buna ek olarak, yeni teknolojik gelişmeler artık bazı CGM sensörlerinin sinyalleri "buluta" aktarmasına ve bakım verenlerin ve sağlık profesyonellerinin bir diyabetlinin kan glukoz izlemlerini görüntüleyebildiği ve akıllı telefonlar, tabletler dahil olmak üzere kendi cihazlarında uyarılar alabildikleri dijital uzaktan izlemeye olanak tanımaktadır (94).

Flaş glukoz izleme sistemleri, düzenli aralıklarla otomatik olarak glukoz okumalarını göstermez, glukoz seviyelerini yalnızca kullanıcı taradığında rapor eder. Bu okuma cihaza ait bir okuyucu veya cep telefonunu sensöre yakın tutmakla sağlanabilmektedir. Gerçek zamanlı interstisyel glukoz seviyeleri ve glukoz eğilim okularının yanı sıra mevcut ve depolanan glukoz okumalarının bir grafiği talep üzerine sağlanabilmektedir. Ancak bu sistemler alarm vermez. Kör ve gerçek zamanlı kullanım için mevcut CGM'ler parmak ucu kan glukozu izleme sonuçları kullanılarak kalibrasyon gerektirmeye devam ederken, isCGM sistemleri fabrikada kalibre edilir, böylece yeniden kalibrasyon ihtiyacını ortadan kaldırır ve kullanım kolaylığını ve ekonomik fizibiliteyi artırır (95).

Sensörlerin çoğu deri altından kendiliğinden yerleştirilir ve 6-14 günlük bir ömre sahiptir. Sürekli glukoz ölçüm sensörlerinin kullanımının yaygınlaşmasının daha iyi metabolik kontrol, daha az komplikasyon, daha az hipoglisemi- hiperglisemi epizotları

ve diyabetlilerin yaşam kalitelerini iyileştirebileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır (96–98). Özellikle parmak ucu kan glukoz takibinden korkan küçük çocuklar ve hipoglisemi duyarlılığı olan diyabetliler için önemli avantajlar sağlamaktadır (99). Piyasada bulunan sürekli glukoz ölçüm sistemlerinin bazı özelliklerinin karşılaştırması aşağıdaki Tablo 10’da gösterilmektedir.

Tablo 10. Piyasadaki sürekli glukoz ölçüm cihazlarının karşılaştırılması

	Dexcom G4	Dexcom G6	Freestyle Libre	Medtronic guardian	Medtrum A6
Kalibrasyon	Var	Yok	Yok	Minimum günde 2 kez	Minimum günde 2 kez
Isınma süresi	2 saat	2 saat	1 saat	2 saat	2 saat
Kullanım süresi	7 gün	10 gün	14 gün	7 gün	14 gün
MARD*	%13	%9	%11	%9	%9
Alarmlar	Evet	Evet	Libre 2’de Var	Evet	Evet
Yaş sınırı	2 yaş ve üzeri	2 yaş ve üzeri	4 yaş ve üzeri	-FDA’ya göre 14 yaş ve üzeri -Avrupa Sağlık Ajansına göre yaş sınırı yok	2 yaş ve üzeri
Uzaktan izlem	Yok	Var	Libre 2’de Var	Var	Var

*MARD = Mean Absolute Relative Difference kelimesinin kısaltılmışıdır ve yaygın olarak kullanılan bir doğruluk parametresidir. Tablodaki MARD değerleri firmaların bildirdiği değerlerdir.

2.5.4.3 SGİS (CGMS) sonuçlarının değerlendirilmesi

Sürekli glukoz izlem sonuçlarının değerlendirilmesi için Diyabet Teknolojileri ve Tedavi Kongresi (The Advanced Technologies & Treatments for Diabetes- ATTD) bir ortak kullanım kılavuzu yayınlanmıştır (100). Bu kılavuz önerileri Tablo 11’de belirtilmektedir.

Tablo 11. Klinik bakım için standartlaştırılmış CGM ölçümleri

CGM'nun takıldığı gün sayısı (14 gün önerilir) CGM'nin etkin olduğu sürenin yüzdesi (14 günlük verinin %70'i önerilir)
Ortalama glukoz Glukoz yönetim göstergesi (Glucose Management Indicator- GMI)
Glisemik değişkenlik (%CV) hedef \leq %36
Aralığın üzerindeki süre (Time Above Range- TAR): okumaların yüzdesi ve zamanı >250 mg/dL
Aralığın üzerindeki süre (TAR): ölçümlerin yüzdesi ve süre 181-250 mg/dL
Aralıktaki Süre (Time in Range-TIR): okumaların yüzdesi ve süre:70-180 mg/dL
Aralığın altındaki süre (Time Below Range- TBR): ölçümlerin yüzdesi 54-69 mg/dL
Aralığın altındaki süre (Time Below Range- TBR): ölçümlerin yüzdesi ve zaman < 54 mg/dL

2.5.5 Egzersiz

Günümüzde T1DM tedavisinde, hastalığın seyrini geri çeviremeye de, yaşam tarzı değişiklikleri (diyet ve egzersiz) de önem kazanmıştır. Bu hedefe ulaşmada düzenli egzersiz de önem taşımaktadır. Egzersiz, kas kasılma hızına, kuvvetine ve enerji substratlarının kullanımına bağlı olarak aerobik ve anaerobik olmak üzere iki kategoriye ayrılmaktadır. Bu iki egzersiz kategorisi, diyabetli kişilerde kan glukoz düzeyleri üzerinde farklı etkilere sahiptir. T1DM'li bireyler, sürekli orta şiddette egzersiz sırasında ve sonrasında hipoglisemiye duyarlıyken; aralıklı yüksek şiddette egzersiz sırasında hiperglisemiye duyarlıdır. Hipoglisemi, egzersizden sonra 24-36 saate kadar sürebilir veya gecikebilir (101).

Egzersiz; plazma glukozunu ve HbA1C'yi düşürmekte, bazal ve postprandiyal insülin seviyelerini azaltmakta, insülin duyarlılığını arttırmakta ve lipid profilini düzeltmektedir (102). Metabolik kontrolü iyi olan hastalarda, düzenli fiziksel aktivite (FA), günlük insülin duyarlılığını düzenler. Ayrıca düzenli aktivite, kas egzersizi esnasında ve sonrasında, tokluk kan glukoz seviyelerinde düşüşle de ilişkilidir.

Egzersizin, glukoz metabolizması üzerine bu yararlarına rağmen, kontrollü çalışmalar, T1DM'lilerde, düzenli egzersizin metabolik kontrol üzerine ancak, uzun dönemde gelişme sağlayabildiğini göstermiştir. Egzersizin, diyabetli ve diyabetli

olmayan kişiler için de yararları vardır. Egzersiz, kas kütlesi artışını olumlu yönde etkilemektedir (103).

Bütün bu etkiler kardiyovasküler hastalık riski yönünden koruyucu bir rol üstlenmektedir. Sonuç olarak, egzersizin T1DM'liler için, kardiyovasküler uygunluk, kas kapasitesi ve hatta obezite sıklığı üzerine birçok yararlı etkisi gösterilmiştir (101).

T1DM'li çocuk ve adolesanlar, spor yapmaya teşvik edilmelerine rağmen, bazı potansiyel yan etkiler de ortaya çıkmaktadır. T1DM'lilerde, egzersiz öncesi verilen sabit bir doz insülinle, egzersiz esnasında veya birkaç saat sonra hipoglisemi ile karşılaşılabilir. Egzersiz esnasında veya egzersizden 5-24 saat sonra oluşabilen hipoglisemi atakları, fazla insüline, yetersiz insülin/glukagon oranına ve artmış insülin hassasiyetine bağlı olabilir (104).

T1DM'lilerde, fiziksel egzersiz hiperglisemi ve ketozis riski ile de ilişkili olabilir. Aslında fiziksel egzersiz insülin replasmanı oluşması ile yeterli metabolik kontrolü olan hastalarda, kan glukoz düzeyinin artışına neden olabilir. İyi kontrol edilen ve insülin dozu iyi ayarlanmış diyabetlilerde bile, yüksek şiddetteki egzersiz sırasında, hiperglisemi oluşabilir (105).

Bunun nedeni, katekolaminlerin ve hepatik glukoz üretiminin aşırı artışına bağlıdır. Ayrıca fiziksel egzersiz, diyabete bağlı kronik komplikasyonları da daha arttırabilir. Buna rağmen genel olarak egzersiz tüm diyabetliler için teşvik edilmelidir (101,105).

2.5.6 Tıbbi beslenme tedavisi ve karbonhidrat sayımı

Beslenme tedavisi diyabet bakımının ve eğitiminin temel bileşenlerindedir. Diyabetli çocuk ve adolesanlarda beslenme tedavisinin temel noktası; normal büyüme gelişmenin devamını sağlamak, yaşam boyu devam edecek sağlıklı beslenme alışkanlıklarını geliştirmek ve optimal glisemik kontrol sağlamaktır. Ayrıca diyabete bağlı gelişen komplikasyonların önlenmesine yönelik beslenme müdahaleleridir (106).

Diyabetli çocuk ve adolesanlar için geliştirilen beslenme önerileri, sağlıklı beslenme ilkelerine dayalıdır ve bütün çocuklar, yetişkinler ve doğal olarak aileler için de uyulması gereken genel kuralları içerir. Beslenme ile ilgili önerilerin diyabetli çocuk ve ailesi tarafından kabul görmesi ve davranışa dönüştürülmesi çok önemlidir. Bu da ancak ailenin kültürel-geleneksel yapısına ve çocuğun psikososyal ihtiyaçlarına adapte edilmesiyle gerçekleşmektedir. Tüm diyabetli çocuklar, diyabet ekibinin bir temel üyelerinden olan tercihen çocukluk çağı diyabetleri konusunda deneyimli bir diyetisyen tarafından takip edilmelidir (15).

Tip 1 Diyabette Beslenme Tedavisinin Hedefleri

1. Diyabetli çocuk ve adolesanların normal büyüme-gelişmesinin devamı için yeterli enerji, makro besin ögeleri ve mikro besin ögelerini karşılamak,
2. Diyabetlinin bireysel, kültürel tercihleri ve günlük rutinlerini gözönünde tutarak, kişiye özgü beslenme gereksinimlerini saptamak ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarını yaşam boyu sürdürmesi konusunda diyabetli ve ailesini eğitmek ve desteklemek,
3. Tüm gün boyunca bütün temel besin gruplarını içeren 3 ana öğün, eğer gerekli ise sağlıklı besinlerden oluşan bireye özgü sayıda ara öğünle, diyabetlinin sağlıklı ağırlığını korumasını sağlayacak, aşırı tüketimi önleyecek ve kan glukoz düzeylerini düzenli takbini sağlayacak bir beslenme ve öğün planı sunmak,
4. Besin alımı, metabolik gereksinimler, enerji tüketimi ve insülin etki profili arasında denge kurarak ideal glisemik kontrole ulaşmak,
5. Hipoglisemi, hiperglisemi gibi diyabetin akut komplikasyonlarını ve hastalık gibi özel durumlar, egzersiz ilişkili komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek,
6. Diyabet bakımı süresince ideal metabolik sonuçları sağlayarak, diyabete bağlı komplikasyon riskini azaltmak ve/veya gelişimini geciktirmek,
7. Komplikasyon ve/veya eşlik eden diğer hastalıklar oluştuğunda tedavisi için uygun beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri düzenlemektir (107).

Beslenme tedavisi planlandıktan sonra planlanan tedavinin beslenme eğitimi ile desteklenerek sürekli takibi de önemlidir. Amerikan Diyetisyenler Birliği ve Amerkian

Diyabet Derneği, Tip 1 diyabetli bireyin tanıyı izleyen ilk bir ay içinde diyabet diyetisyenine sevk edilmesini ve TBT için 2-3 vizitte toplam 2,5-3 saat ayrılması gerektiğini bildirmektedir. Beslenme eğitimi ve yaşam tarzı değişiklikleri bireysel ihtiyaçlara göre uyarlanmalı ve diyabetli bireyi merkez olarak uygulanmalıdır. Eğitim hem çocuğu hem aileyi kapsamalıdır. Beslenme ile ilgili önerilerde sağlıklı beslenme prensipleri, optimum glisemik kontrol, kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılması, psikososyal iyilik hali ve aile dinamiklerinin sürdürülmesini hedeflenmelidir. Tüm bu planlar için değerlendirme kriterleri ve değerlendirilmenin yapılacağı zaman Tablo 12’de gösterilmiştir (11).

Tablo 12. TBT için değerlendirme kriterleri ve değerlendirme sıklıkları

Kriter	Zamanlama
Öğün zamanlamasına uyumun kontrolü	Her kontrol muayenesinde
Evde glukoz izlemi ve besin tüketimi kayıtlarının birlikte değerlendirilmesi	Her kontrol muayenesinde
Davranış değişikliğinin kontrolü	Her kontrol muayenesinde
Egzersiz uyumunun kontrolü	Her kontrol muayenesinde
Ağırlık ve boy ölçümü	Üç ayda bir
Üç günlük besin tüketimi ile birlikte Açlık plazma glukoz (APG) ve Postprandial plazma glukoz (PPG)	Her kontrol muayenesinde
HbA1c	Üç ayda bir
Açlık lipid profili (LDL-K, HDL-K, Trigliserid)	1. haftada, eğer yüksekse ise altı ay sonra; daha sonra yılda bir

Karbonhidrat sayımı (KS), postprandiyal glisemik yanıtı primer olarak etkileyen besin ögesi olan karbonhidratı baz alan bir öğün planlama yöntemidir. Bu yöntemde öğünlerde tüketilen toplam karbonhidrat miktarı gram cinsinden hesaplanarak bireye özgü bir insülin planlaması yapılır. Alınan karbonhidrat miktarına göre insülin dozu ayarlama olanağı diyabetlilere esneklik kazandırır ve daha iyi metabolik kontrolle ilişkilidir. Karbonhidrat sayımı yönteminde amaç, glisemik kontrolü iyileştirmek ve besin seçimlerinde esneklik sağlamaktır. Bunun yanı sıra besin seçimleri, glisemik indeks- glisemik yük ve sağlıklı beslenmenin temel ilkeleri de KS eğitiminde ve uygulamasında vurgulanması gereken önemli noktalardır. Diyet kalitesinin önemi mutlaka sıklıkla vurgulanmalıdır (3, 39).

Karbonhidrat sayımı, başlangıç, orta ve ileri düzey olmak üzere toplam 3 aşamadan oluşur. Başlangıç düzeyinde besin grupları ve besinlerin 15 gram karbonhidrat içeren porsiyon ölçüleri diyabetlilere anlatılır. T1DM'li bireylerin besin gereksinimleri ve karbonhidrat gereksinimleri hesaplanarak ana ve ara öğünleri planlanır. Ana ve ara öğünlerde benzer miktarlarda ve kaliteli karbonhidrat tüketimi ile farklı besin grupları seçenekleriyle doğru KS yapılması hedeflenir (108).

Orta düzey karbonhidrat sayımında, karbonhidrat alımıyla beraber protein ve yağların, fiziksel aktivite ve egzersizin; ayrıca insülin dozlarının kan glukozuna etkisini öğretilir. Bunun yanı sıra paketli ürünler için besin etiket okuma becerileri geliştirilir (109).

İleri düzeyde diyabetler için insülin duyarlılık faktörü (İDF) ve karbonhidrat-insülin oranları (K/İ) belirlenir. Diyabetlilerin insülin dozlarını bu oranlara göre ayarlama becerileri geliştirilir. Tüm aşamalar tamamlandıktan sonra öğünlerde tüketilecek karbonhidrat miktarına göre uygulanacak insülin dozları diyabetlinin kendisi tarafından hesaplanır (109).

İnsülin Duyarlılık Faktörü (İDF): 1 ünite kısa veya hızlı etkili insülin uygulandığında düşen kan glukoz miktarıdır

İDF: 1500 (kısa etkili insülin) veya 1800 (hızlı etkili insülin)/Toplam insülin dozu (TİD) formülü kullanılarak hesaplanır.

Karbonhidrat-İnsülin (K/İ) Oranı Hesabı; 1 ünite insüline karşılık gelen karbonhidrat miktarının gram cinsinden değeridir.

K/İ: İlk defa kullanılacaksa hızlı etkili insülin için 500 sabit rakamı, kısa etkili insülin için 450 sabit rakamı kullanılarak toplam insülin dozuna bölünür. Bu yöntemle K/İ oranı yaklaşık olarak hesaplanır.

Günlük pratikte ise her diyabetli için açlık tokluk kan glukozunun hedef aralıkta olduğu öğünler baz alınarak öğünde alınan toplam karbonhidrat miktarının, öğün

öncesi uygulanan insülin dozuna bölünmesi ile hesaplanır. Bu yöntem her öğün için tekrar edilir (15).

2.5.6.1 Enerji gereksinimi

T1DM 'li bir çocuğun enerji ve besin ögesi gereksinimi, diyabeti olmayan çocuklardan farksızdır ve bütün çocuklar için sağlıklı beslenme yönergelerini yansıtmaktadır. Makro besinlerden optimal bir enerji yüzdesi tanımlanmamıştır ve bireysel ve aile tercihleri dikkate alınmalıdır. Bu, yemek örüntüleri, kültürel etkiler ve metabolik önceliklere bağlı olarak değişebilir. Bir makro besin alımını ya da enerjiyi kısıtlayan diyet kalıpları büyümeyi tehlikeye atabilir ve beslenme eksikliklerine yol açabilir (110,111).

Enerji alımı, yaş, büyüme oranı, fiziksel aktivite ve besin türü ve mevcudiyeti gibi önemli çevresel faktörlerden dolayı büyük ölçüde değişkenlik gösterir. En iyi büyümeyi elde etmek ve ideal vücut ağırlığını korumak için enerji alımı yeterli olmalıdır. Değişen enerji ihtiyacını karşılayacak besin miktarı konusunda tavsiyede esneklik gereklidir. Enerji dengesi denklemleri bir rehberdir; Bununla birlikte, bir sınırlılık olarak, enerji gereksinimlerini aşırı tahmin edebilmeleridir. Dolayısıyla T1DM'li çocuklar için enerji gereksinim hesaplanırken kullanılan denklemler çocuğa uyarlanırken bireysel farklılıklar göz önünde bulundurulmalıdır (89).

Genel hatlarıyla çocuk ve adolesanlarda enerji gereksinmesi; Bazal Metabolizma Hızı (BMH), büyümenin faktöründen kaynaklı enerji ve fiziksel aktivite için harcanan enerjinin toplamı olarak değerlendirilebilir. Bireysel farklılıklarla kişisel olarak hesaplama yapılırken standart formüller bir rehber olarak göz önünde bulundurulabilir. Çocuk ve adolesanlarda bazal metabolik hızın direkt ölçümünün mümkün olmadığı durumlarda, WHO tarafından geliştirilmiş olan formüller kullanılabilir. Fiziksel aktivite düzeyleri değişkenlik gösterdiği için hafif, orta ve ağır aktivite faktörlerinin kullanımı önerilmektedir. Aktivite faktörleri belirlenirken, günlük yapılan aktivitelerin ve sürelerinin sorgulanması gerekmektedir (112). Tablo 13'te, çocuk ve adolesanlarda kullanılan WHO-BMH denklemleri gösterilmiştir (113).

Tablo 13. Çocuk ve adolesanlarda kullanılan WHO-BMH denklemleri

Yaş grupları	Erkek	Kız
0-3	60,9xAğırlık-54	61,3xAğırlık-51
3-10	22,7xAğırlık+495	22,4xAğırlık+499
10-18	12,2xAğırlık+746	17,5xAğırlık+651

Tanı anında, iştah ve enerji alımı, katabolik kilo kaybını eski haline getirmek için genellikle yüksektir (114). Uygun ağırlık geri kazanıldığında enerji alımının azaltılması hayati önem taşır. Diyabet başlangıcından sonraki ilk yıl, aşırı kilo alınmamasını ve sağlıklı bir vücut ağırlığının korunmasını teşvik etmek için kritik bir süreçtir. Bu nedenle enerji hesaplamaları tanı sırasında ve rutin kontroller esnasında aralıklarla gözden geçirilmelidir (115).

İnsülin ihtiyacının attığı ve büyümenin hızlandığı ergenlikte ise enerji alımı ve besin isteği arttığından bu dönemde de aşırı ağırlık kazanımına engel olabilmek için gerekli kontroller ve düzenlemeler yapılmalıdır (107). Makro besinlerin günlük toplam enerji alımına göre dağılımı için bir kılavuz aşağıda Tablo 14’te verilmiştir (106).

Tablo 14. Makrobesin öğelerinin dağılım önerileri

Makrobesinlerin dağıtımı için bir rehber
Karbonhidrat%45 ila%55 enerji
Orta sükröz alımı (toplam enerjinin%10’una kadar)
Yağ%30 ila%35 enerji
<%10 doymuş yağ + trans yağ asitleri
Protein%15 ila%20 enerji

Avustralya ve Kanada, en az %45 enerji içeren bir karbonhidrat alımını önermektedir. Klinik görüş birliği, yaşlı, fazla kilolu veya obez ergenlerde karbonhidrat alımının daha yüksek protein alımıyla (%25 enerji) daha düşük (%40 enerji) olabileceğidir (116,117).

Yağların kalitesi, doymamış yağların çoklu doymamış ve tekli doymamış yağlarla değiştirilmesi ihtiyacına bağlı olarak miktardan daha önemlidir. Akdeniz diyetinin takip edildiği ülkelerde, diyetin %40'ına kadar olan kısmı, metabolik sonuçlara olumsuz etkisi olmayan, tekli doymamış yağlardan olabilir (118) içinde, birçok gelişmiş ülkede diyabetli çocuklara yönelik diyet çalışmaları, karbonhidrat alımının azalmasıyla çocukların daha düşük kaliteli diyetler tüketme eğiliminde olduğunu bulmuştur (62,119).

2.5.6.2 Karbonhidrat

Çocuklarda ve ergenlerde karbonhidrat gereksinimleri, yaş, cinsiyet, aktivite ve önceki alımlara göre ayrı ayrı belirlenir. Bir çocuk karbonhidrattan 10 yaşından sonra %45 enerji tüketiyorsa karbonhidratın ortalama gereksinimi yaklaşık 170 gr, 14 yaşında olan ergenlerde ise yaklaşık 213 g'dır. Bununla birlikte, bunun yüksek kaliteli karbonhidrat olması önemlidir. Klinik kanıtlar, bireylerin tipik olarak karbonhidrattan %45 ila %50 oranında enerji tükettiğini ve uygun şekilde eşleştirilmiş insülin ile karbonhidrat oranlarına ve insülin verilmesine optimum postprandiyal glisemik kontrol sağlayabileceğini düşündürmektedir. Tam tahıllı ekmekler ve tahıllar, baklagiller (bezelye, fasulye ve mercimek), meyve, sebze ve az yağlı süt ürünleri (2 yaşın altındaki çocuklarda tam yağlı) gibi karbonhidratlı besinlerin sağlıklı kaynakları, glisemik dalgalanmaları en aza indirmek ve diyet kalitesini geliştirmek için teşvik edilmelidir (120).

Karbonhidratın, Tip 1 diyabeti olan çocuklarda ve ergenlerde aşırı derecede kısıtlı olmamasının uluslararası bir anlaşması vardır, çünkü büyümeyi olumsuz etkiler, daha yüksek kardiyovasküler risk metabolik profili oluşturabilir ve düzensiz yeme davranışı riskini artırır (121). Ketojenik diyetlerin ve düşük karbonhidratlı diyetlerin besinsel olarak yetersiz ve büyüme ve gelişmeye yol açabileceğine dair kanıtlar vardır (122). Kısıtlı karbonhidratlı diyetler hipoglisemi riskini artırabilir veya hipoglisemi tedavisinde glukagonun etkisini potansiyel olarak azaltabilir (123).

Ailenin karbonhidrat kısıtlama nedenlerini saygıyla araştırmak önemlidir. Düşük karbonhidratlı bir diyetin anlamı bireyler arasında farklılık gösterebilir ve bireysel aile için ne anlama geldiğini anlamak önemlidir. Eğer bir çocuk veya aile rutin olarak karbonhidrattan %40 oranında bir enerji tüketmeyi seçerse, özellikle kalsiyum, B vitaminleri, demir ve lif alımları açısından diyetin besinsel olarak tamamlandığından emin olmak için bunu bir diyetisyenle tartışmaları önerilir (121).

Daha fazla kanıtı ihtiyaç duyulmakla birlikte yoğun insülin tedavisi kullanan çocuklarda ve ergenlerde diyet alımı çalışmaları daha düşük toplam karbonhidrat alımları ile daha zayıf glisemik sonuçlar arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Aile ve tedavi ekibi arasında pozitif ilişkilerin sürdürülmesi üzerinde durulmalıdır (124,125).

Bakım verenler ve diyabetli çocuklar karbonhidratın neden olduğu postprandiyal dalgalanmaları en aza indirecek stratejilere ihtiyaç duyarlar. Yemekten önce 15-20 dakika kadar erken preprandiyal insülin uygulaması veya ağırlıklı olarak karbonhidrat içeren bir öğüne orta miktarda protein ilavesi, postprandiyal dalgalanmaların azaltılmasına yardımcı olabilir (126).

Yüksek glisemik indeksli karbonhidrat için düşük glisemik indeksli karbonhidratları ikame etmek ve diyet lifi alımını artırmak da diğer yararlı diyet seçenekleridir (125). Atıştırma ataklarına sınırlama getiren bir yemek zamanı rutini, uzun süreli postprandiyal hiperglisemi dönemlerinin önlenmesine yardımcı olabilir (127).

2.5.6.2.1 Sükroz

Sükroz ve sükroz içeren yiyecek ve içeceklerin sağlıklı bir diyet kapsamında tüketilmesi gerekir (128). Sakaroz, glisemiyi, nişastadan daha fazla miktarda artırmaz (129).

Bununla birlikte, eklenmiş sükröz içeren besinlerin tüketilmesi, besin açısından yoğun besin seçeneklerinin yer değiştirmesini ve diyet kalitesinin düşmesini önlemek için en aza indirilmelidir (128). Eklenirse, sükröz insülin dozlarına karşı uygun şekilde dengelenmelidir. Sükröz toplam günlük enerji alımının %10'una kadar alınmalıdır (117).

Sükröz eklenmiş şekerli içecek tüketimi aşırı kilo alımıyla bağlantılıdır. Büyük miktarlarda alınan şekerli içecekler yüksek postprandiyal glukoz piklerine neden olur ve insülin ile yeterli şekilde eşleştirilmesi zordur (130).

Tatlandırılmış içeceklerin, alkolsüz içeceklerin ve sıcak içeceklerin tüketimi tüm aile için tavsiye edilmemelidir. Özel günlerde şekerli içecekler yerine T1DM'liler için diyet veya hafif içecekler tavsiye edilebilir. Herkes için şekerli içecekler yerine günlük olarak su teşvik edilmelidir (117).

2.5.6.2.2 Fruktoz

Fruktoz, günümüzde özellikle besin endüstrisinde kullanımının artmasıyla, tüketimi artan ve özellikle obezite ile dislipidemi üzerindeki potansiyel etkilerine bağlı olarak diyabet rehberlerinde de dikkat çekilmeye başlanan bir karbonhidrattır (131).

Amerika Diyabet Derneği 2008 yılında, diyetle sükröz ve nişastanın yerini fruktozun alması halinde daha düşük bir glisemik yanıt oluştuğu konusunda görüş bildirmiştir (132). Yapılan bir meta-analiz sonucunda ise fruktozun diğer karbonhidrat çeşitleriyle izokalorik olarak yer değiştirilmesi durumunda HbA1c düzeyinin %0,53 oranında azaldığı belirtilmiştir (133).

Ancak özellikle dikkat edilmelidir ki, diyetin fruktoz içeriğidengeli olmalı ve doğal besinler dışındaki kaynaklardan özellikle işlenmiş besin endüstrisi ürünlerinden fazla fruktoz alımı (gereksinimin iki katı veya enerjinin \geq %20'si kadar) mümkün olduğunca önlenmelidir (108).

2.5.6.2.3 Posa

T1DM 'li çocuk ve adolesanlarda glisemik kontrolün sağlanmasında önemli rol oynayan diğer bir karbonhidrat türü ise posadır. Posa kısaca karbonhidratların indirilemeyen kısmı olarak tanımlanabilir (134).

Birçok ülkede çocukların diyet lifi alımı önerilenden daha düşüktür. Yaş gruplarına göre diyet lifi alım önerileri Tablo15'ta gösterilmiştir (135).

Tablo 15. Yaş gruplarına göre önerilen lif alımı

Yaş	Lif önerisi
0-1 yaş	Belirlenmemiş
1-1yaş üstü	14 g/4184 kJ (1000 kkal) 3.3 g/MJ
Alternatif Formül	
2 yaşından büyük çocuklar için	Yaş+5gram/gün

Bu nedenle kuru baklagiller, meyve, sebze ve kepekli tahıllar gibi çeşitli lif içeren besinlerin alınması teşvik edilmelidir. Sebzeler, baklagiller ve meyvelerdeki çözünür lifler, lipid seviyelerinin düşürülmesine yardımcı olarak özellikle faydalı olabilir (136).

Diyet lifi sindirim sağlığı ile ilişkilidir ve bağırsak fonksiyonunu, fermentasyonunu ve bağırsak mikrobiyotasının etkilerini modüle eder. Yapılan çalışmalar lif alımının artmasının glisemik kontrolün geliştirilmesine yardımcı olabileceğini göstermektedir (125).

Kepekli tahıllardan zengin diyet, tokluğun artmasına, daha fazla enerji içeren yiyeceklerin yerine geçmesine ve kilo alımının önlenmesine yardımcı olabilir. İşlenmiş besinler daha düşük lifli olma eğilimindedir; işlenmemiş, taze tüm besinler teşvik edilmelidir (137).

2.5.6.3 Protein

Çocukluk döneminde alımlar, erken bebeklikte yaklaşık 2 g/kg/gün iken, 10 yaşına kadar 1 g/kg/gün ve sonraki ergenlik döneminde 0,8 ila 0,9 g/kg/gün olarak azalır (138).

Dünya çapında protein alımı, ekonomiye ve kullanılabilirliğe bağlı olarak büyük ölçüde değişir. Protein, yalnızca yeterli toplam enerji mevcut olduğunda büyümeyi teşvik eder (139,140).

Diyabetli çocuklar için yüksek proteinli içecek ve besin takviyeleri genellikle gereksizdir. Kullanımları bireysel tavsiye ile diyet incelemesi gerektirir (61).

Baklagiller gibi bitkisel protein kaynakları teşvik edilmelidir. Ayrıca tavsiye edilen hayvansal protein kaynakları balık, etsiz yağsız et ve az yağlı süt ürünlerini içerir (116).

Kalıcı mikro albüminüri veya yerleşmiş nefropati oluştuğunda aşırı protein alımı (>%25 enerji) önlenmelidir. Yaş için önerilen aralığın alt ucunda olması gerektiği konusunda tedbir gereklidir. Bununla birlikte, protein alımını kısıtlamak için yeterli kanıt yoktur (61).

Ergenlik döneminde protein alımında yapılacak herhangi bir değişikliğin normal büyümeye müdahale etmesine izin verilmemelidir ve bir diyetisyen tarafından uzman yönetimi gerektirmektedir (106).

2.5.6.4 Yağ

Nüfus esaslı beslenme kılavuzları, günlük toplam enerji alımının %30 ila %35'inden fazla olmayan yağ alımını tavsiye etmektedir. Amerikan Kalp Derneği Akademisi, daha sonraki yaşamda kardiyovasküler riski azaltmak için çocuklarda doymuş yağları sınırlayan ve çoklu doymamış ve tekli doymamış yağ ile değiştirilmesini öneren sağlıklı bir diyeti destekler (141).

Yüksek toplam yağ alımının aşırı kilo ve obezite riskini artırdığı gösterilmiştir. Yüksek doymuş ve trans yağ alımları artmış kardiyovasküler hastalık riskine bağlanmıştır (118). Çalışmalar diyabetli çocuk ve gençlerin diyet önerilerinin üzerinde yağ ve doymuş yağ tükettiğini göstermektedir (62).

Klinik uygulamada diyetsel yağ ile ilgili temel amaç, doymuş yağ, trans yağ asidi ve toplam yağ alımının nüfus önerilerini aşmamasını sağlamaktır. Tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) ve çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) lipit profilini geliştirmek için ikame olarak kullanılabilir (110).

Akdeniz diyetine benzeyen (tekli doymamış yağlar, kepekli karbohidrat, bitki bazlı besin seçenekleri ve kırmızı ve işlenmiş etlerin azaltılmasıyla) yemek pişirme modellerinin uzun süreli sağlığa ve KVH riskinde azalmaya neden olması muhtemeldir (142).

2.5.6.5 Sodyum ve tuz

Diyabetli çocuk ve adolesanlar için günlük tuz alımlarını genel nüfus önerileri dikkate alarak sınırlandırmalıdır.

- Sodyum ve tuz önerisi sırasıyla; 1-3 yaş için 1000 mg/gün (2.5 g/gün),
- 4-8 yaş için 1200 mg/gün (3 g/gün) ve
- ≥ 9 yaş için 1500 mg/gün (3.8 g/gün) şeklinde olmalıdır (106).
- Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda diyetle yüksek sodyum alımı yaygındır (61).

2.5.6.6 Alkol

T1DM 'li gençler, diyabeti olmayan kişilere göre alkol tüketiminde daha fazla riskle karşı karşıyadır. Aşırı alkol, glukoneogenezin baskılanması ve diyabetli gençlerde uzamış hipoglisemiye yol açma ihtimali nedeniyle daha tehlikelidir (tüketilen miktara bağlı olarak içmeye başladıktan sonra 10- 12 veya daha fazla saatte) (143).

Bir çocuk ya da gencin yaşam tarzına alkol dahil etmeye başladığı anda ya da yetişkin hizmetlerine geçmeden önce aşağıdaki noktalarda eğitimin üzerinde durulması gerekir. Alkol birçok toplumda yasaklanmıştır ve çoğu toplumda yaş sınırlaması vardır, ancak istismardan kaynaklanan potansiyel bir problem olmaya devam etmektedir (144).

Gençlerde alkol alımı artmış risk alma davranışlarına yol açabilir ve hipoglisemi semptomlarını tanıma yeteneğini engelleyebilir. Bazıları karbonhidrat içeren ve önce hiperglisemiye daha sonra hipoglisemiye predispoze olan birçok alkollü içecek çeşidi bulunmaktadır. Farklı içeceklerin alkol içeriğine ve standart bir içeceği tanımlayan eğitime ihtiyaç duyulmaktadır (106).

Karbonhidrat, alkol alımı öncesinde ve/veya sırasında ve/veya sonrasında mutlaka alınmalıdır. Özellikle egzersiz sırasında veya sonrasında egzersiz yapılırsa, insülin dozunu azaltmak gerekebilir (143).

Tavsiyeler, alkol tüketiminin azaltılması ve alkol azaltılmış bira kullanımı gibi pratik önlemler içermelidir. Düşük karbonhidrat veya 'diyabetik' biraların çoğu, alkol içeriğinin azalmasına neden olmadığından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (106).

Yatmadan önce bir karbonhidrat alımı ve gece ve ertesi gün en az öğle saatine kadar kan glukozu seviyelerinin normalden daha sık izlenmesini takiben nokturnal hipoglisemiyi önlemek için özel dikkat gösterilmelidir. Sürekli glukoz monitörizasyonu, nokturnal hipogliseminin önlenmesinde de çok yardımcı olabilir (145).

Hipoglisemi semptomları zehirlenme ile karıştırılabileceğinden, gençlerin diyabet için kimlik takmaları teşvik edilmelidir (106). Amerika'da T1DM'li genç yetişkinlerin alkol tüketimlerinin araştırıldığı bir çalışmada, T1DM'li bireylerin toplumla benzer alkol kullanımı rapor edilmiş ancak; aşırı miktarda tüketme sıklığı normal popülasyona göre daha yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$) (146).

Polonya’da yapılan bir başka çalışmada ise alkol ve sigara tüketiminin kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte, T1DM’li gençler arasında yaygın olduğu, metabolik kontrolü etkilediği ve şiddetli hipoglisemi riskini arttırdığı bildirilmiştir (147).

Diyabetik ergenler tarafından sosyal alkol tüketiminin glisemik kontrol üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada; çalışma ve kontrol dönemlerinde yüksek ve normal glukoz düzeylerinde zaman yüzdesi açısından fark olmadığı saptanmıştır. Kontrol döneminde, çalışma süresine kıyasla düşük glukoz düzeyleri ile daha yüksek bir zaman yüzdesi vardı ($P < 0.05$). Çalışma süresi boyunca kontrol süresine kıyasla glisemik varyasyon düzeyi artmıştır. Bu nedenle alkol miktarı sınırlandırıldığında hipoglisemi tehlikesi azalmakla birlikte glisemik dalgalanmalar açısından dikkatli olunmalıdır (148).

Çalışmalar doğrultusunda ergenlerin yaşlılarıyla aşağı yukarı benzer sıklıkta alkol tükettikleri ve önemli olanın doğru miktar, güvenli kullanım yolları ve gerekli müdahale tekniklerinin öğretilmesi olduğu vurgulanmaktadır (106).

2.5.6.7 Özel etiketli diyabetik ürünler

Uluslararası beslenme kılavuzları, ılımlı miktarda sükrozun tüketilebileceğini ve “diyabetik besinlerin” gerekli olmadığını bildirmektedir. “Diyabetik” besinler de tavsiye edilmez çünkü pahalıdır, çoğunun yağ içeriği de yüksektir ayrıca laksatif etkileri olan tatlandırıcılar içerebilirler. Bunlar sorbitol gibi şeker alkollerini içerir (106).

Besleyici olmayan tatlandırıcılar ile tatlandırılmış içecekler yerine su her zaman teşvik edilmelidir. Sakarin, neotam, aspartam, asesülfam K, siklamatlar (bazı ülkelerde), alitame ve sukraloz, tatlılığı ve lezzetliliği arttırmak için düşük şeker, “hafif” veya “diyet” ürünlerinde kullanılır (149).

Bazı ülkelerde kabul edilebilir günlük alımlar (ADI) kurulmuştur. ADI'yı aşmayan dozlarda yapay tatlandırıcıların alınmasından zarar görmediğini gösteren yayınlanmış bilimsel rapor bulunmamaktadır (149).

2.6 Makro Besin Öğelerinin Kan Glukozu Üzerine Etkileri

Ortalama kan glukozu seyrinin ve HbA1c'nin en önemli belirleyicisi postprandiyal gliseminin düzeyidir. Tıbbi beslenme tedavisi glisemik kontrolü sağlamada önemli rol üstlenmektedir. Preprandiyal insülin dozu, mevcut kan glukozu seviyesi ve öğün sonrası öngörülen kan glukozu artışına dayanarak hesaplanmaktadır. Bu nedenle öğün ya da besinin çeşitli bileşenlerinin glisemik yanıt üzerindeki etkilerini bilmek önemlidir (150).

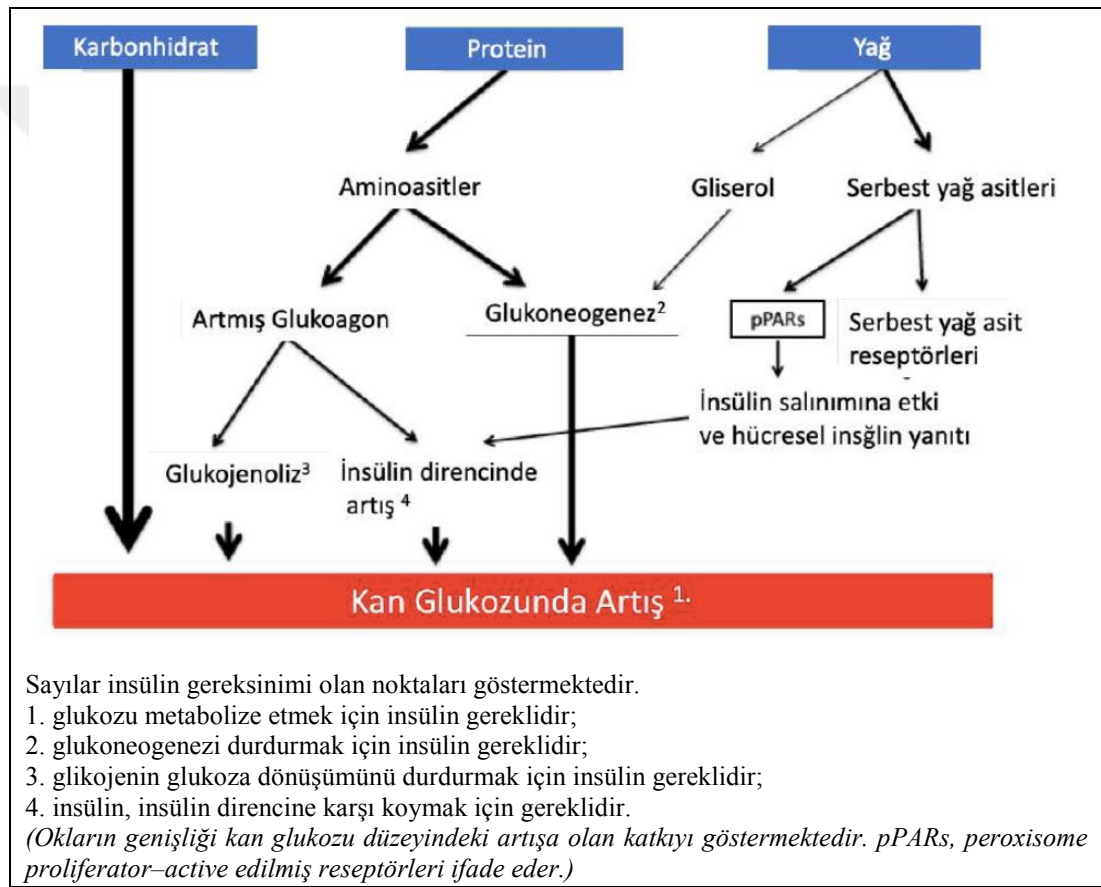
Preprandiyal ve post prandiyal glukoz seviyelerine insülin dışında, tüketilen besinlerin karbonhidrat yağ ve protein içeriklerinin ve glisemik indeks ve glisemik yük gibi kavramların da etkili olduğu bildirilmektedir (151).

Karbonhidratlar postprandiyal kan glukoz seviyesini etkileyen ve insülin ihtiyacını belirleyen insülinle birebir eşleşen ana faktördür, hem basit hem de kompleks karbonhidratlar, proteinler ve yağlarla kıyaslandığında postprandial kan glukoz seviyelerini önemli ölçüde etkilerler. Karbonhidratlar, ağızdan alımı takip eden ilk 15 dakika itibariyle dolaşıma girerler ve alımdan 2 saat sonrasında neredeyse tamamı kan glukozuna dönüşür (106).

Postprandiyal glisemik cevap ve insülin ihtiyacı, karbonhidrat türünden ziyade alınan toplam karbonhidrat miktarı ile ilişkilidir. Karbonhidrat sayımının temeli karbonhidratların bu etkilerine dayanmaktadır (152).

Bununla birlikte diyet yağı ve proteininin de postprandiyal glisemi profilini önemli derecede etkileyebileceğini göstermektedir (153,154). Proteinler glisemik dalgalanmayı, glukoz homeostazını etkileyen hormonları değiştirmesi ve glukoneogenez yoluyla aminoasitleri glukozu çevirmesi olmak üzere iki yolla

arttırmaktadır. Bu durum, yüksek yağlı-yüksek proteinli öğünlerin glisemik etkisini kontrol etmek ve postprandiyal normoglisemi sağlamak için, insülin stratejileri oluşturulması gerektiğini ve böylece preprandiyal insülin dozunun tüm makro besin öğelerine göre ayarlanmasının daha faydalı olacağını düşündürmektedir. Ancak yağlar ve proteinler için henüz basit ve kullanımı kolay bir insülin dozu hesaplama algoritması yoktur (155,156) Şekil 4’de Tip 1 diyabetli bireylerde karbonhidrat, protein ve yağın kan glukoz seviyelerinin ve insülin gereksinimlerinin artışına katkıda bulunan mekanizmalar gösterilmektedir.



Şekil 5. Tip 1 diyabetli kişide karbonhidrat, protein ve yağın kan glukoz seviyelerinin ve insülin gereksinimlerinin artmasına katkıda bulunduğu mekanizmalar

Bunun yanı sıra ara öğün seçeneklerinin besin içeriklerinin de glisemik dalgalanmalarda etkisi olduğu düşünülmektedir. Ancak bu konu ile ilgili bir fikir birliği bulunmamaktadır. Ayrıca öğünde aldığı karbonhidrat miktarı, K/İ ve İDF oranları doğru bir biçimde ayarlanmış olsa bile tokluk kan glukozunun günden güne

farklılık gösterebilmesi postprandiyal glisemiye etkileyen başka parametrelerin de olduğunu göstermektedir (151,157).

Bunlar;

- KH sayımının doğruluğu,
- Besin tüketim zamanlaması ve sırası
- Glisemik indeks/yük
- Karbonhidratların kompleks yapıda olup olmaması,
- Gastrik boşalmadaki değişkenlikler,
- Öğünün lif, protein ve yağ içeriğine bağlı olarak karbonhidratların emilim zamanındaki farklılıklar, diyabetik gastroparezi olasılığı,
- Enjeksiyon bölgesi farklılıkları,
- Lipodistrofi ve deri sıcaklığına bağlı deri altı dokulardan insülin emilim oranlarındaki değişkenlik
- İnsülin farmakodinamiği
- Diğer ilaçların olası etkisi

Şeklinde ifade edilmektedir (157). Tüm bu bilgilere dayanarak tıbbi beslenme tedavisinin planlanmasında ve yönetiminde bir çok faktörü bir arada değerlendirerek planlanan bireysel tedavi yaklaşımları giderek önem kazanmaktadır. Bu nedenle tüketilen bütün öğünlerdeki karbonhidrat, protein, yağ ve lif gibi makro besin öğelerinin kan glukozuna katkısı göz önünde bulundurularak öğün planları oluşturulmalıdır (106).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Prospektif tek merkezli beslenme müdahalesi çalışması olarak planlanan bu çalışma Ocak 2021- Aralık 2021 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Polikliniği'nde Tip1 diyabet tanısı ile takipli çocuk ve adolesanlar arasından seçilerek yapılmıştır.

Çalışmaya en az 1 yıldır T1DM'li olup; çölyak, hiperlipidemi, nefropati, gastrik motilite sorunları ve diyabete bağlı diğer komplikasyonlar gibi çalışmayı etkileyebilecek hastalıkları olmayanlar dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılan bütün olgular karbonhidrat sayımının bütün aşamalarını tamamlamış. Bazal dozları ayarlanmış ve her öğün için bireysel olarak karbonhidrat insülin oranları belirlenmiş diyabetlilerden oluşmaktadır.

Tip 1 diyabetli çocuklar ve ebeveynlerine araştırmaya katılmadan önce, çalışma ve süreç hakkında detaylı bilgi verilmiş, katılmanın gönüllülük esasına dayalı olduğu ve olguların diledikleri an ayrılma hakkına sahip oldukları belirtilmiştir. Olgular çalışmaya dahil edilmeden önce Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak tüm aileler çalışma prosedürleri hakkında bilgilendirilmiştir ve gönüllü olan diyabetlilerden 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 çalışmanın etik kurul onayı Acıbadem Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26/06/2020 tarihinde 2020-13/5 karar numarası ile alınmıştır.

3.2 Araştırmanın Genel Planı

3.2.1 Verilerin toplanması ve değerlendirilmesi

Yazılı ve sözlü onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil olan T1DM'li çocuk ve adolesanlara farklı besin ögesi içerikli gece ara öğünlerinin nokturnal hipoglisemi ve kan glukozu dalgalanmalarına etkisini belirlemek amacıyla 4 farklı gece ara öğünü seçeneği (standart karbonhidratlı, proteinli, yağlı ve lifli) birbirini takip eden günlerde üçer kez verilmiştir. Olguların kan glukozu araştırma protokolündeki 12 gün boyunca kapalı devre sürekli izlem cihazı (ipro) ile 24 saat boyunca izlenmiş ve olguların kendi kan glukozlarını rutin olarak parmak ucu ölçümlerine göre takip etmeleri önerilmiştir. Tüketilecek ara öğünler paket halinde gönüllülere önceden teslim edilmiştir. Olguların her ara öğünü saat 21:00'da gece ara öğünü olarak tüketmesi istenmiş ve tüketip tüketmedikleri her gün telefon ile kontrol edilip doğrulanmıştır.

Olguların günlük beslenme planları araştırmacı tarafından günlük gereksinmelerine göre olgunun yaşına boyun kilosuna göre bireysel olarak RDA'ya göre hesaplanmış ve olgulara rutin tedavileri sırasında iletilmiştir. Çalışma için farklı bir beslenme planı oluşturulmamıştır, olgular rutin yeme düzenlerine devam etmişlerdir. Araştırmacı sadece gece ara öğünü için planlama yapmıştır. Bazal/bolus insülin dozları ve insülin karbonhidrat oranları bir çocuk endokrinoloji uzmanı hekim ile birlikte incelenmiş ve dozların uygun olduğundan emin olunmuştur. Olgular her gün boyunca tükettikleri her besini dijital mutfak tartısıyla tartıp, karbonhidrat içeriklerini hesaplamış ve bu verileri kendilerine verilen besin tüketim kaydı formuna işlemişlerdir.

Olguların çalışmaya dahil olduğu dönemde besin tüketimlerini ve fiziksel aktivitelerini kayıt altına almaları istenmiştir. Olgular günlük olarak besin tüketimi ve fiziksel aktivite kaydı tutmuşlardır. Ara öğün seçeneklerinin kan glukozuna etkisini doğru değerlendirebilmek adına olgular çalışma periyodu boyunca egzersiz yapmamışlardır.

Olguların çalışmaya dahil oldukları dönemde kan glukozunun sürekli olarak izlenebilmesi için İpro kapalı devre sürekli kan glukozu ölçüm cihazı (SGM) takılmıştır (Medtronic iProTM 2, ABD). SGM cihazı küçük bir kanül yardımı ile cilt altı sıvısından sürekli kan glukozunu takip eden 5*5 cm boyutlarında dışı plastik kaplama bir cihazdır. İnsülin pompa setleriyle benzer özellik gösterir ve benzer şekilde takılır. Vücuda takılırken küçük bir fincan şeklinde takma aparatı ile kanül yerleştirilir ve içindeki minik iğne çekilir. Bir cihaz 1 hafta kadar vücutta kalabilir. Vücutta kaldığı süre boyunca uyumak, hareket etmek ve banyo yapmak gibi aktiviteleri kısıtlamaz. Şekil 5'te kullanılan sürekli ölçüm cihazının bir görüntüsü gösterilmektedir.



Şekil 6. Sürekli glukoz ölçüm cihazı ipro (Medtronic iProTM 2, ABD)

Olgular günlük kan glukoz takiplerini kendileri yapmaya devam etmişler ve gerekli zamanlarda SGM cihazı için kalibrasyonları tamamlamışlardır. Sensörden güvenli veri alınabilmesi için günde 4 kez (sabah, öğle, akşam, gece) kalibrasyon yapılmıştır. Ayrıca olgular gün içindeki aktivitelerini de kayıt altına almışlardır.

Olguların her birine 3 adet SGM takılmış olup her bir cihaz değişim gününde SGM'deki veriler çevrimiçi yazılım programı (Diyabet için Medtronic Care Link Tedavi Yönetimi Yazılımı) ile kaydedilmiştir.

Sürekli glukoz izlemi teknolojisinde; subkutan dokuya yerleştirilerek interstisyel sıvıdan belirli aralıklarla glukoz ölçümüne yarayan sensör kullanılmaktadır. Sensör iki adet yarı geçirgen membrandan oluşmaktadır. Bu membran GOD (glukoz oksidaz) enzimi içermektedir. Glukoz ve oksijen, yarı geçirgen membranı geçip GOD enzimi

ile reaksiyona girdiğinde hidrojen peroksit (H₂O₂) ile glukonik asit açığa çıkarmaktadır. Hidrojen peroksit, hidrojen peroksidaz tarafından yıkılarak iki adet hidrojen (H⁺) iyonu açığa çıkmaktadır. Hidrojen iyonları CGM için gerekli olan elektronik sinyali oluşturur ve cihazın kaydedici parçası tarafından sinyal kaydedilmektedir. Hidrojen iyon sinyali ile glukoz düzeyi orantılıdır. Bu sayede interstisyel sıvıdaki glukoz düzeyi tespit edilebilmektedir. Sürekli glukoz ölçüm sistemi kör ölçüm yaparak retrospektif veri sağlamaktadır. Sistemdeki veriler bilgisayara aktarıldığında günlük detaylı glukoz ölçümleri, günlük ve ortalama en yüksek ve en düşük glukoz düzeyi ile sınır glukoz limitinin altında ve üzerinde geçen süre gibi bilgileri içeren veri tabloları, trend grafikleri ve pasta grafikler elde edilmektedir (3). Analizlere ara öğünün alındığı saat olan 21:00 den başlayıp ertesi sabah 09:00 a kadar olan 12 saat dahil edilmiştir.

Besin tüketim kayıtlarının analizleri BeBİs programıyla yapılmıştır (158). Veri analizleri ise IBM SPSS 22 paket programı ile yapılmıştır.

3.2.2 Anket formu

Hastaların genel bilgilerini, sosyo demografik özelliklerini ve aldıkları tedavinin genel planını tanımlayan anket formu araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme esnasında doldurulmuştur (Ek 3).

3.2.3 Olguların özellikleri

Olgular İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Polikliniği'nde takipli çocuk ve adolesanlar arasından seçilmişlerdir. Poliklinik dosyaları arasından çalışma kriterlerine uygun olan dosyalar ayrılarak çalışmaya yüz yüze davet edilmişlerdir. Olgulardan 20 tanesi çalışmaya katılmayı kabul etmiştir. Olguların 4 tanesi kabul ettikten sonra, çalışma başlamadan kendi rızası ile çalışmadan ayrılmıştır. Olguların 3 tanesi eksik sürekli ölçüm cihazı taktığı için bir olgunun da takılan cihazdaki kan glukoz bilgileri sisteme aktarılamadığı için çalışmadan çıkarılmış ve istatistiğe dahil

edilmemiştir. Çalışma sonunda 12 olgunun verileri analiz edilmiştir. Gün içindeki öğün saatleri 08:30 kahvaltı, 11:00 ara öğün, 13:00 öğle yemeği ,16:00 ara öğün ,18:30 akşam yemeği ve 21:00 gece ara öğünü şeklinde planlanmıştır. Çalışma süresince olguların standart diyabet tedavisi ile ilgili herhangi bir değişiklik yapılmamıştır, çocuklar rutin tedavilerini almaya devam etmişlerdir. Her olgunun 12 adet test öğününü her akşam saat 21:00'de tüketmeleri sağlanmıştır. Olguların çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri Tablo 16'da belirtilmiştir.

Tablo 16. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri
6- 18 yaşları arasında olmak
Tip 1 diyabet tanı süresinin 1 yıldan daha uzun olması
Balayı sürecini tamamlamış olmak
Çalışmaya gönüllü olmak
Karbonhidrat sayımı yönteminin üç aşamasını tamamlamış olmak
Son 3 aydaki ortalama HbA1c değeri < %9.6 olması
Kendi kendilerinin kan glukoz düzeyini günde en az 4 kez izleyebilmesi
Günlük toplam insülin dozu miktarı > 0.5 ünite/kg olması
İnsülin kalem tedavisi almak
Çalışmadan Dışlanma Kriterleri
Son 3 aydaki ortalama HbA1c değeri > %9.6 olması
Tip 1 diyabet tanı süresinin 1 yıldan daha kısa olması
Sensör destekli pompa kullanmak
Karbonhidrat sayımı yönteminin üç aşamasını tamamlamamış olmak
Hipoglisemi duyarsızlığı olmak
İntestinal malabsorbsiyonlar
Gecikmiş gastrik boşalma durumu olması
Çölyak gibi diyet kısıtlamasına neden olan klinik tablo
Kistik fibrozis gibi bozulmuş sindirim sistemi ile ilgili klinik tablo
İnsülin pompa tedavisi alma
Diyabetin komplikasyonları varlığı
Fiziksel ya da mental yetersizlik durumu
Yeme davranış bozukluğu olması
Enfeksiyon geçiriyor olması

3.2.4 Antropometrik ölçümler

Tüm antropometrik ölçümler iki kez alınmış olup; eğer ölçümler arasında %1'den fazla fark varsa, üçüncü ölçüm yapılmıştır. Üç ölçümden birbirine en yakın iki ölçümün ortalaması alınarak formlara kaydedilmiştir.

Vücut ağırlığı (kg) ve boy uzunluğu (cm): Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçümleri, kalibre edilebilen 10–200 kg \pm 50 g ve 90–200 cm \pm 1 mm hassasiyette otomatik boy ölçerli baskül (DENS_ GL150, _İstanbul) ile ayakkabısız, ince kıyafetlerle, ayakta ve dik, dümdüz karşıya bakarak, kulakların üst kısmı ile gözlerin dış köşesi düzleme paralel bir çizgide bulunacak şekilde (Frankfort düzlemi) yapılmıştır.

Beden kütle indeksi (kg/m²): Beden kütle indeksi hesabı, vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçüm sonuçları kullanılarak “vücut ağırlığı (kg)/boy (m)²” denklemi ile hesaplanmıştır) ve Olcay Neyzi'nin 5-19 yas BK_ Z skoru sınıflamasına göre değerlendirilmiştir (159–161).

Vücut Kompozisyonu: Olguların vücut kompozisyonu analizleri Tanita Mark MC780 model biyoelektirik impedans (BIA) cihazı ile değerlendirilmiştir. Olguların vücut ağırlıkları, vücut yağ yüzdeleri (%), yağ ağırlıkları (kg), yağsız doku oranları ve ağırlıkları, toplam vücut su miktarları ve bazal metabolik hız ölçümleri alınmış ve perstentillere göre değerlendirmeler yapılmıştır. Vücut analizleri yapılırken tüm olgular için cihaza standart -1kg dara ağırlığı girilmiştir. Ölçüm yapılmadan önce olguların üzerlerindeki kalın giysiler (ceket, kırka, kazak vs.) çıkartılmıştır. Bunun yanı sıra ölçümü olumsuz etkileyebilecek takılar, metal eşyalar (saat, küpe, yüzük, kolye vs.) olup olmadığı kontrol edilmiştir. Olgular ölçüm cihazına çıplak ayakla çıkarılmışlardır. Olgulara; ölçümden 24 saat öncesinde ağır fiziksel aktivite yapmamaları, analizin hemen öncesinde su içmemeleri, ölçümden 4 saat önce kafeinli içecekler tüketmemeleri ve ölçüm öncesi son 4 saat besin alımının durdurmaları gerektiği konusunda önceden uyarılmışlardır (162).

Bel Çevresi: Olgu dik şekilde ayaktayken yan iliya çıkıntılar ile en alt kaburganın orta noktasından geçen çevre mezura ile ölçülerek kaydedilmiştir (163).

Kalça Çevresi: Olgu ayakta dik şekilde kolları yana açık dururken kalçasının en yüksek olduğu bölgenin çevresi ölçülerek değerlendirme yapılmıştır (164).

3.2.5 Biyokimyasal bulgular

Tüm olguların çalışmaya dahil edilmeden önceki muayeneleri bir çocuk endokrinoloji uzmanı tarafından yapılmıştır.

Olguların HbA1c düzeyleri ve lipit profilleri rutin kontrollerinde ölçülen ve hastane bilgi sistemine kaydedilen değerlerden retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastanede; HbA1c değerleri Cobra Integra 400 plus cihazı (Roche Diagnostics, İsviçre) ile ölçülmektedir.

3.2.6 Besin tüketimi

Olguların çalışma süresi boyunca besin tüketim kayıtları her gün düzenli olarak olguların kendisi ve aileleri tarafından prospektif olarak kaydedilmiştir. Besin tüketim kayıtları tutulurken tüketilen besinler dijital mutfak tartısıyla tartılmış; ağırlıkları ve besinlerin içerdikleri karbonhidrat miktarları gram cinsinden olgulara verilen forma işlenmiştir. Kaydedilen besin tüketim kayıtları Beslenme Bilgi Sistemi Programı (BEBİS) ile analiz edilmiştir (158). Analiz sonuçları Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi (TUBER) deki referans beslenme önerileriyle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir (165).

3.2.7 Test öğünleri ve planı

Her olgu 12 adet test öğününü her akşam saat 21:00'de birbirini takip eden günlerde almıştır. Olgular aynı besin ögesi içerikli gece ara öğünlerini art arda üçer gece almışlardır. Çalışmaya katılan her olgu ara öğünlerini farklı seçeneklerden başlayarak tüketmiştir ve ara öğünleri 10 dakika içerisinde tüketmeleri istenmiştir. Ara öğünü tüketip tüketmedikleri araştırmacı tarafından her gün telefon ile kontrol edilmiştir. Ara öğünden sonra su dışında herhangi bir içecek ya da yiyecek tüketmemeleri konusunda uyarılmışlardır. Gece hipoglisemisi saptarlarsa hipoglisemilerine uygun şekilde müdahale etmelerine izin verilmiştir. Kan glukozunu 70 mg/dl altında tespit ettiklerinde 0,3gr/kg sükroz almaları önerilmiş, sükroz alımını

takiben 15 dakika sonra kan glukozlarını kontrol etmeleri hala 70 mg/dl/nin altında ise sükröz alımını tekrarlamaları istenmiştir. Test öğünleri araştırmacının kendisi tarafından satın alınmış, porsiyonlanmış ve paketler halinde katılımcılara araştırma başında teslim edilmiştir. Aşağıda Tablo 17’de olgulara verilen gece ara öğünü seçeneklerinin enerji ve makro besin ögeleri dağılımı gösterilmektedir.

Tablo 17. Test öğünlerinin enerji ve makrobesin ögesi içerikleri

Ara Öğün Seçenekleri	Karbonhidrat (gr)	Protein (gr)	Yağ (gr)	Lif (gr)	Enerji (kkal)
Elma (110gr)	14,9	0,4	0,2	3,0	64
Elma (50gr)+kuruyemiş (48gr)	15,7	5	25,1	0	360
Yüksek proteinli peynir (1kutu)	6,6	20	3,3	0	139
Çavdarlı gevrek (37gr)	15,5	4,9	2,0	10,7	122

3.2.8 Kan glukoz izlemi

Olguların çalışmaya dahil oldukları dönemde kan glukozunun sürekli olarak izlenebilmesi için İpro kapalı devre sürekli kan glukozu ölçüm cihazı (SGM) takılmıştır (Medtronic iPro™ 2, ABD). SGM cihazı küçük bir kanül yardımı ile cilt altı sıvısından sürekli kan glukozunu takip eden 5*5 cm boyutlarında dışı plastik kaplama bir cihazdır. İnsülin pompa setleriyle benzer özellik gösterir ve benzer şekilde takılır. Vücuda takılırken küçük bir fincan şeklinde takma aparatı ile kanül yerleştirilir ve içindeki minik iğne çekilir. Bir cihaz 1 hafta kadar vücutta kalabilir. Vücutta kaldığı süre boyunca uyumak, hareket etmek ve banyo yapmak gibi aktiviteleri kısıtlamaz. Olguların cihazları eğitimli diyabet hemşiresi tarafından takılmıştır.

Olgular günlük kan glukoz takiplerini kendileri yapmaya devam etmişler ve gerekli zamanlarda SGM cihazı için kalibrasyonları tamamlamışlardır. Olgular rutin olarak kan glukozu takiplerini; sabah, öğle, akşam öğünleri için açlık ve tokluk kan glukozu; gece 23:00 ve gece 03:00 olmak üzere toplam sekiz kez gerçekleştirmişlerdir. Sensörden güvenli veri alınabilmesi için günde 4 kez kalibrasyon yapılmıştır (sabah, öğle, akşam, gece) (166). Bütün olgular parmak ucu kan glukoz takibi için Contour Plus cihazı kullanmışlardır. Ayrıca olgular gün içindeki aktivitelerini de kayıt altına

almışlardır. Olgular açlık ve tokluk kan glukoz ölçümlerinde hipoglisemi ya da hiperglisemi saptadıklarında uygun şekilde müdahale etmelerine izin verilmiştir. Açlık kan glukozunun 120mg/dl'nin üzerinde olduğu durumlarda olgular kendilerine ait İDF ile ek düzeltme insülini hesaplayarak öğün öncesi insülin dozlarını hesaplamışlardır. Açlık plazma glukozlarını 70 mg/dl'nin altında saptadıklarında ise 0,3 gr/kg sükröz almışlar 15 dakika sonra kan glukozlarını kontrol edip 70 mg/dl'nin üzerinde ise yemeğe başlamış 70mg/dl'nin altında ise hipoglisemi tedavilerini tekrar etmişlerdir.

Olguların her birine 3 adet SGM takılmış olup her bir cihaz değişim gününde SGM'deki veriler çevrimiçi yazılım programı (Diyabet için Medtronic Care Link Tedavi Yönetimi Yazılımı) ile kaydedilmiştir.

3.2.9 Alıştırma (run-in) periyodu

Çalışmaya dahil edilen diyabetliler rutin kontrollerine geldiklerinde kapsamlı muayeneleri ve değerlendirmeleri yapılarak çalışmaya davet edilmişlerdir. Rutin kontrollere gelirken olgular son bir hafta boyunca sekiz ölçümlük kan glukoz kaydı (Sabah/Öğle/Akşam açlık ve tokluk kan glukozları, gece 23:00 kan glukozu ve gece 03:00 kan glukozu) ve son üç güne ait detaylı besin tüketim kayıtları ile birlikte muayeneye kabul edilmektedirler. Olguların bütün kayıtları incelendikten ve bazal insülin dozları, İDF'leri, her öğün için K/İ oranları kayıtlarına göre değerlendirilip düzenlendikten sonra çalışmaya alınmışlardır. Araştırmaya katılmayı kabul eden olgular çalışmanın müdahale kısmına dahil edilmeden önce 2 gün boyunca telefon aracılığıyla yakından izlenerek insülin dozlarının iyi ayarlanmış olduğundan emin olunmuştur.

Karbonhidrat/insülin oranı belirlenirken, olguların öğünlerde aldığı karbonhidrat miktarı, insülin dozu, açlık ve tokluk kan glukoz düzeyleri göz önünde bulundurulmuştur. Açlık kan glukozunun hedef düzeyin altında (<70 mg/dL) veya üzerinde (>120 mg/dL) olduğu durumlarda glisemik kontrolün sağlanabilmesi için her olguya özgü İDF hesaplanmıştır.

IDF'nin hesaplanmasında "1800/total insülin dozu (Hızlı etkili ve uzun etkili)" formülü kullanılmıştır. Öğün öncesi bolus insülin dozu belirlenirken açlık kan glukoz düzeyine göre düzeltme yapmak için hedef kan glukoz değeri 120 mg/dL olarak kabul edilmiştir. Olguların öğün öncesi açlık kan glukozu <120 mg/dL ve tokluk kan glukozu <180 mg/dL olduğunda kan glukoz regülasyonunun sağlandığı varsayılmıştır (15). Bireye özgü karbonhidrat/insülin oranı ise öğünde tüketilen karbonhidrat miktarı (g)/öğün için uygulanan bolus insülin dozu olarak hesaplanmıştır. Bu yöntem kullanılarak her ana öğün için farklı karbonhidrat/insülin oranı belirlenmiştir.

3.3 Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Araştırma neticesinde elde edilen verilerin nitel ve nicel olmasına bağlı olarak öncelikle tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır. Nitel değişkenler sayı (S) ve yüzde (%) olarak, nicel değişkenler ise ortalama (\bar{X}), standart sapma (SS), alt ve üst değerler X veya medyan (IQR) olarak ifade edilmiştir. Nicel verilerin normal dağılıp dağılmadığı "Shapiro Wilks testi" ile incelenmiştir. İkili grupların ortalamalarının karşılaştırılmasında parametrik test koşulları sağlayanlar için "Bağımsız gruplarda t testi" ve parametrik test koşullarını sağlamayanlar için "Mann-Whitney U testi" kullanılmıştır.

Nitel değişkenlerin değerlendirilmesinde, çapraz tabloda örneklem sayısının yetersiz olması ve varsayımın sağlanmaması nedenleri ile "Fisher'in kesin ki-kare (χ^2) testlerinden" yararlanılmıştır. Nicel değişkenler arasındaki korelasyon katsayısı ve istatistiksel önemliliği, normal dağılan verilerde "Pearson korelasyon analizi", normal dağılım göstermeyen verilerde "Spearman korelasyon analizi" ile hesaplanmıştır.

Araştırmada ikiden fazla takip zamanı olduğu için sürekli değişkenlerde deneme zamanlara göre değişim, veriler normal dağılım göstermediğinden "Friedman testi" ile değerlendirilmiştir. Dört farklı uygulamanın öncesi ve sonrası arasındaki değişimin istatistiksel olarak önemli olup olmadığını saptamak amacıyla "Wilcoxon işaretli sıra sayıları testi" yapılmıştır. Standart KH, KH + protein, KH + yağ ve KH + lif ara öğünlerinin time in range, AUC ve CV değerleri tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans

analizleri ile karşılaştırılmıştır. Tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizinde önemli fark bulunması durumunda çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programı kullanılmıştır. Bütün hipotez testlerinin analizinde istatistiksel önemlilik düzeyi (Tip I hata olasılığı) $p < 0,05$ alınarak değerlendirilmiştir



4 BULGULAR

Bu araştırma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinolojisi Bölümü'nde takip edilen 12 Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesan ile farklı besin ögesi içerikli gece ara öğün seçeneklerinin nokturnal hipoglisemi ve kan glukoz dalgalanmalarına etkisini belirlemek amacıyla yürütülmüştür.

Tablo 18. Olguların tanımlayıcı özellikleri

Tanımlayıcı Özellikler	Toplam (n=12)
Yaş, (yıl) $\bar{x}\pm ss$ $M (min-max)$	12,8 \pm 3,8 13,5 (6,0-17,0)
Tanı Yaşı, (yıl) $\bar{x}\pm ss$ $M (min-max)$	7,7 \pm 3,8 9,5 (2,0-13,0)
Diyabet Süresi, (yıl) $\bar{x}\pm ss$ $M (min-max)$	5,1 \pm 2,4 5,0 (2,0-9,0)
Tanı Anında Durum, n (%)	
Ketoasidoz	7 (58,3)
Hiperглиsemi, ketoz	5 (41,7)
Ailede Diyabet, n (%)	
Yok	8 (66,7)
Var (hepsi kardeş)	4 (33,3)

\bar{x} : Ortalama, ss : Standart sapma, M : Medyan, min : En küçük değer, max : En büyük değer

Çalışmada 4 (%33,3) kız, 8 (%66,7) erkek olmak üzere toplam 12 olgu yer almıştır. Olguların yaşları 6-17 yıl aralığındadır. Olguların medyan yaşı 13,5; tanı medyan yaşı 9,5 yıldır. Diyabet süresi dağılım aralığı 2-9 yıl olup ortalama diyabet süresi 5,1 \pm 2,4 yıldır.

Olguların 7'sinin (%58,3) tanı anındaki durumu ketoasidozdur. Ailesinde diyabet olan 4 (%33,3) olgu vardır ve hepsinin yakınlık derecesi kardeştir.

Tablo 19. Olguların kan glukozu ölçüm sıklığı, hipoglisemi ve hiperglisemi sıklığına ilişkin bulgular

Glukoz Ölçümüne Ait Bilgiler	Toplam (n=12)
Kan glukoz ölçüm sıklığı, <i>n</i> (%) Günde 10'dan fazla	12 (100,0)
Son 1 Ayda Hipoglisemi Sıklığı, <i>n</i> (%)	
Hiç	5 (41,7)
1-3	5 (41,7)
4-6	2 (16,6)
Son 1 Ayda Hiperglisemi Sıklığı, <i>n</i> (%)	
Hiç	4 (33,3)
1-3	4 (33,3)
4-6	4 (33,3)

n: sayı %: Yüzde

Olguların tamamı kan glukozunu günde 10 ve üzerinde kez kontrol etmektedir. Son bir ayda hipoglisemisi olmayan olgu sayısı 5 (%41,7), hiperglisemisi olmayan olgu sayısı 4'tür (%33,3). Olguların 5'inde (%41,7) son 1 ayda 1-3 kez olguların 2'sinde (%16,6) son 1 ay içerisinde ise 4-6 kez hipoglisemi saptanmıştır. Olguların 4'ünde (%33,3) 1-3 kez ve 4-6 kez hiperglisemi saptanmıştır.

Tablo 20. Olguların öğün düzenlerine ve öğün atlama durumlarına ilişkin bulgular

Öğün Düzenine Ait Bilgiler	Toplam (n=12)
Günlük Ana Öğün Sayısı, n (%) 3	12 (100,0)
Ana Öğün Atlama, n (%) Hayır	12 (100,0)
Günlük Ara Öğün Sayısı, n (%) 1 2 3	2 (16,7) 4 (33,3) 6 (50,0)
Ara Öğün Atlama, n (%) Hayır Evet	4 (33,3) 8 (66,7)
Atlanan ara öğün (n=8) Sabah Öğle Sabah ve Öğle	5 (62,5) 1 (12,5) 2 (25,0)
Ara Öğünü Atlama Nedeni (n=8) Kan Glukoz Yüksekliği İhtiyaç Duymuyor	4 (50,0) 4 (50,0)

n: sayı %: Yüzde

Tüm olguların günlük ana öğün sayısı 3'tür ve hiçbir olgu ana öğün atlamamaktadır. Günlük ara öğün sayısı 3 olan 6 (%50,0) olgu bulunmaktadır. Olguların 8'i (%66,7) ara öğün atlamaktadır. Ara öğünü atlayan 8 olgunun 5'i (%62,5) sabah ara öğününü atladığını belirtmiştir. Ara öğünü atlama nedeni olarak "Kan glukoz yüksekliği"ni belirten olgu sayısı 4 (%50,0), "İhtiyaç duymuyorum" yanıtını veren olgu sayısı 4'tür (%50,0).

Tablo 21. Olguların uyku ve fiziksel aktivite durumlarına ilişkin bulgular

Fiziksel Aktivite	Toplam (n=12)
Uyku Süresi, (saat)	7,5±0,9
$\bar{x}\pm ss$	8,0 (6,0-9,0)
M (min-max)	
Oturma Süresi, (saat)	4,7±0,9
$\bar{x}\pm ss$	5,0 (3,0-6,0)
M (min-max)	
Yürüme Süresi, (saat)	0,23±0,06
$\bar{x}\pm ss$	0,25 (0,15-0,30)
M (min-max)	
Düzenli Spor Yapma Durumu, n (%)	12 (100,0)
Yapmıyor	
Ortalama PAL Değerleri	
$\bar{x}\pm ss$	1,54±0,06
M (min-max)	1,55 (1,45-1,63)

\bar{x} : Ortalama, ss : Standart sapma, M : Medyan, min : En küçük değer, max : En büyük değer n:sayı%:yüzde

Olguların uyku süresi 6-9 saat, oturma süresi 3-6 saat, yürüme süresi 0,15-0,30 saat aralığındadır. Olguların hiçbiri düzenli spor yapmamaktadır. Olguların ortalama PAL değerleri 1,54±0,06 olarak belirlenmiştir ve fiziksel olarak düşük aktiviteye sahip oldukları düşünülmüştür.

Tablo 22. Olguların antropometrik ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler

Değişken	Toplam (n=12)
Boy, (cm)	155,0±22,1
$\bar{x}\pm ss$	163,5 (116,0-181,1)
$M (min-max)$	
Ağırlık, (kg)	47,3±18,7
$\bar{x}\pm ss$	49,7 (20,7-73,8)
$M (min-max)$	
Beden Kütle İndeksi, (kg/m ²)	18,71±3,19
$\bar{x}\pm ss$	19,3 (14,1-24,3)
$M (min-max)$	
VKİ persentil	33,8±21,2
$\bar{x}\pm ss$	35,4 (7,6-76,4)
$M (min-max)$	
VKİ SDS	-0,50±0,66
$\bar{x}\pm ss$	-0,37 (-1,43-0,72)
$M (min-max)$	
Ağırlık SDS	-0,38±0,65
$\bar{x}\pm ss$	-0,71(-1,37-0,64)
$M (min-max)$	
Boy SDS	0,2±0,75
$\bar{x}\pm ss$	-0,37(-1,15-1,20)
$M (min-max)$	

\bar{x} : Ortalama, ss : Standart sapma, M : Medyan, min : En küçük değer, max : En büyük değer

Ortalama değer olarak olguların boyları 155,0±22,1 (cm), vücut ağırlıkları 47,3±18,7 (kg) ve beden kütle indeksi (BKİ) değerleri 18,71±3,19 (kg/m²)'dir. BKİ persentil için medyan değer 35,4; BKİ SDS için medyan değer -0,37'dir. Olguların ortalama ağırlık SDS'leri -0,38±0,65 ve ortalama boy SDS'leri 0,2±0,75 olarak belirlenmiştir. Olguların bireysel persentil değerlendirmeleri EK 4 te belirtilmiştir.

Tablo 23. Olguların vücut kompozisyonlarına ilişkin bulgular

Vücut Kompozisyonu Değişkenleri	Kız M (min-max)	Erkek M (min-max)	Toplam M (min-max)	Test İstatistikleri
BMH				
$\bar{x}\pm ss$	1204±279	1559±330	1441±348	$z=1,698$
$M (min-max)$	1212 (935-1458)	1568 (1030-2018)	1445 (935-2018)	$p=0,109$
Yağsız kütle				
$\bar{x}\pm ss$	29,4±13,4	43,0±16,6	38,4±16,4	$z=1,189$
$M (min-max)$	29,9 (16,3-41,6)	45,8 (15,7-60,7)	40,6 (15,7-60,7)	$p=0,283$
Kas (kg)				
$\bar{x}\pm ss$	27,9±12,7	40,7±15,9	36,5±15,6	$z=1,189$
$M (min-max)$	28,4 (15,4-39,5)	43,4 (14,7-57,7)	38,5 (14,7-57,7)	$p=0,283$
Sıvı (kg)				
$\bar{x}\pm ss$	21,0±9,2	30,8±11,5	27,5±11,5	$z=1,359$
$M (min-max)$	21,2 (11,9-29,6)	33,4 (11,5-43,5)	28,9 (11,5-43,5)	$p=0,214$
Yağ (kg)				
$\bar{x}\pm ss$	9,8±4,9	8,2±3,4	8,7±3,8	$z=0,341$
$M (min-max)$	9,7 (4,7-15,2)	7,9 (4,0-15,2)	7,9 (5,0-15,2)	$p=0,808$
Mineral				
$\bar{x}\pm ss$	1,52±0,66	2,22±0,75	1,99±0,77	$z=1,459$
$M (min-max)$	1,55 (0,90-2,10)	2,35 (1,00-3,00)	2,10 (0,90-3,00)	$p=0,154$

\bar{x} : Ortalama, ss : Standart sapma, M : Medyan, min : En küçük değer, max : En büyük değer, z : Mann-Whitney U testi

Olguların ortalama bazal metabolizma hızları 1445±348 kkal/gün olarak ölçülmüştür. Kız ve erkek olgular için bu değerler sırasıyla 1204±279 ve 1559±359 kkal/gün dür. Vücut kompozisyonu analizi sonuçlarına göre olguların ortalama yağsız kütleleri 38,4±16,4 kg, kas ağırlıkları 36,5±15,6 kg, sıvı ağırlıkları 27,5±11,5 kg ve mineral ağırlıkları 1,99±0,77 kg olarak ölçülmüştür.

Tablo 24. Olguların insülin tedavisi ile ilgili bulgular

Değişken	Kız <i>M (min-max)</i>	Erkek <i>M (min-max)</i>	Toplam <i>M (min-max)</i>	Test İstatistikleri
Bolus insülin (IU/gün)	13,0 (8,0-18,0)	28,5 (11,0-43,0)	24,5 (8,0-43,0)	$z=2,208$ $p=0,028$
Bazal İnsülin (IU/gün)	15,0 (12,0-19,0)	24,5 (9,0-40,0)	18,5 (9,0-40,0)	$z=1,361$ $p=0,214$
Toplam İnsülin (IU/gün)	28,0 (20,0-41,0)	52,5 (19,0-79,0)	39,5 (19,0-79,0)	$z=1,868$ $p=0,073$
İnsülin Gereksinmesi (IU/kg/gün)	0,82 (0,60-0,95)	1,03 (0,75-1,23)	0,94 (0,60-1,23)	$z=1,872$ $p=0,073$
Bolus insülin (%)	43,8 (40,0-50,0)	58,6 (46,8-66,6)	53,4 (40,0-66,7)	$z=2,548$ $p=0,008$
Bazal İnsülin (%)	53,1 (46,3-60,0)	45,7 (33,3-50,6)	47,6 (33,3-60,0)	$z=1,868$ $p=0,073$
İDF	60,0 (50,0-90,0)	47,5 (35,0-80,0)	50,0 (35,0-90,0)	$z=1,888$ $p=0,073$
Karbonhidrat/ İnsülin-Sabah $\bar{x}\pm ss$	7,7 \pm 2,6	6,5 \pm 2,2	6,9 \pm 2,3	$z=0,607$
<i>M (min-max)</i>	8,5 (4,0-10,0)	5,5 (5,0-11,0)	6,0 (4,0-11,0)	$p=0,570$
Karbonhidrat/ İnsülin-Öğle $\bar{x}\pm ss$	12,5 \pm 3,0	7,8 \pm 2,4	9,4 \pm 3,3	$z=2,138$
<i>M (min-max)</i>	13,0 (9,0-15,0)	7,5 (5,0-12,0)	8,5 (5,0-15,0)	$p=0,028$
Karbonhidrat/İnsülin- Akşam $\bar{x}\pm ss$	10,5 \pm 3,1	8,6 \pm 2,8	9,2 \pm 2,9	$z=1,024$
<i>M (min-max)</i>	9,5 (8,0-15,0)	8,0 (5,0-13,0)	9,0 (5,0-15,0)	$p=0,368$

M: Medyan, *min*: En küçük değer, *max*: En büyük değer, *z*: Mann-Whitney *U* testi

Tablo 24'e göre olguların ortalama bolus dozları olgular için ortalama 24,5 \pm 11,8 ünite olarak belirlenmiştir, bazal dozlar ise 18,5 \pm 9,3 ünite dir. Ortalama insülin gereksinmesi kg başına 0,94 \pm 0,19 İU erkeklerin bolus insülin %değerleri istatistiksel olarak kızlardan yüksektir ($p=0,008$). Karbonhidrat – insülin oranları için ortalama değerler sabah için 6,9 \pm 2,3; öğle için 9,4 \pm 3,3 ve akşam için 9,2 \pm 2,9'dur. Kızların öğle için karbonhidrat /insülin oranları istatistiksel olarak erkeklerden yüksektir ($p=0,028$). Olguların ortalama insülin duyarlılık faktörleri 54,1 \pm 16,76 dır. Diğer değişkenlerin cinsiyete göre dağılımı istatistiksel olarak benzerdir.

Tablo 25. Olguların biyokimyasal parametrelerine ilişkin bulgular

Biyokimyasal Parametreler	Ortalama $\bar{x} \pm ss$	<i>M (min-max)</i>
Hba1c(%)	7,01±0,6	7,01(5,80-7,90)
Total kolesterol (mg/dL)	153,8±22,5	153,5 (128,0-204,0)
Trigliserit(mg/dL)	102,1±40,7	98,0 (43,0-168,0)
HDL(mg/dL)	58,4±6,5	57,0 (48,0-69,0)
LDL(mg/dL)	98,5±21,7	97,0 (62,0-145,0)
AST (U/L)	15,9±4,9	15,5 (9,0-25,0)
ALT (U/L)	11,5±3,2	11,5 (8,0-16,0)
Üre (mg/dL)	25±6,3	23,0 (16,0-39,0)
Kreatin (mg/dL)	0,54±0,1	0,50 (0,38-0,90)

\bar{x} : Ortalama, *ss*: Standart sapma, *M*: Medyan, *min*: En küçük değer, *max*: En büyük değer

Tablo 25'e göre kızların ortalama HbA1c'leri %6,55±0,84, erkeklerin HbA1c'leri %7,14±0,40 (Tablolarda belirtilmemiştir) ve ortalama HbA1c değerleri %7,01±0,63 tür ve olgular iyi metabolik kontrole sahiptir. Olguların %66'sının HbA1c'si %7'nin altındadır ve iyi metabolik kontrollüdür. Olguların %44'ünün HbA1c'si %7'nin üzerinde olmasına rağmen hiç bir olgunun HbA1c'si %7,5'in üzerinde değildir. Olguların ortalama total kolesterolleri 153,8±22,5 mg/dl dir ve normal olarak kabul edilmektedir. Olguların ortalama LDL kolesterolu 98,5±21,7 mg/dl dir ve normal kabul edilmektedir. Ortalama HDL kolesterolleri 58,4±6,5 mg/dl dir ve normal sınırlardadır. Bireysel olarak lipit profilleri incelendiğinde 4 olgunun LDL kolesterolleri 100 ün üzerinde saptanmış ve dislipidemik olduğu belirlenmiştir (Tablolarda belirtilmemiştir). Olgularının tümünün AST, ALT, Üre, Kreatin değerleri normal sınırlardadır. Tabloya göre kız ve erkeklerin biyokimyasal değerleri arasında cinsiyete özgü istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 26. Olguların besin tüketimleri ve besin ögesi karşılama yüzdelere ilişkin bulgular

	Kız (n=4)		Erkek (n=8)		z	p		
	Besin Alımı M (min-max)	Gereksinme	Karşılama Yüzdesi (%) M (min-max)	Besin Alımı M (min-max)			Gereksinme	Karşılama Yüzdesi (%) M (min-max)
Toplam enerji	1136,2 (910,0-1581,0)		72,5 (69,3-81,3)	1355,5 (1152,0-1781,0)		67,1 (51,9-103,7)	0,510	0,683
Karbonhidrat	111,1 (68,0-190,0)		85,4 (52,9-146,1)	151,4 (113,9-197,0)		116,4 (87,6-151,5)	1,278	0,214
Protein	52,1 (38,0-60,9)		142,6 (132,6-236,2)	48,8 (33,5-61,8)		110,1 (62,8-308,2)	1,529	0,154
Yağ	58,1 (36,3-65,8)		95,0 (76,2-153,5)	55,3 (42,2-93,8)		86,1 (65,3-163,9)	0,510	0,683
Lif	12,9 (7,3-20,8)		73,6 (45,6-99,1)	14,3 (11,2-24,6)		73,1 (53,3-117,1)	0,510	0,683
Demir	6,45 (5,30-6,90)		51,9 (48,2-57,2)	6,85 (6,10-8,50)		65,9 (55,4-94,3)	2,378	0,016
Kalsiyum	691,7 (300,0-832,0)		70,6 (37,5-72,3)	627,5 (436,1-946,7)		54,5 (37,9-104,1)	0,340	0,808
C vitamini	59,2 (28,3-116,0)		105,8 (62,8-128,8)	69,3 (24,7-100,0)		93,6 (35,3-214,6)	0,510	0,683
Kolesterol	228,2 (153,0-279,0)		76,1 (51,0-93,0)	257,5 (90,0-391,1)		85,8 (30,0-130,3)	0,510	0,683
Sodyum	2012,9 (975,0-3261,0)		83,8 (40,6-135,8)	2590,1 (1765,0-3087,0)		107,9 (72,5-128,6)	0,849	0,461
Potasyum	1313,4 (1226,0-2189,0)		48,6 (45,4-81,1)	1836,7 (1122,3-2237,5)		68,0 (41,5-82,8)	1,019	0,368
A vitamini	443,3 (374,6-546,0)		88,8 (74,2-110,2)	830,2 (407,5-1508,5)		112,5 (54,3-345,9)	1,189	0,283
E vitamini	4,25 (3,10-7,50)		45,5 (30,9-68,1)	9,30 (3,90-15,0)		85,4 (30,0-116,9)	1,698	0,109
B1 vitamin	0,50 (0,40-1,00)		69,4 (44,4-100,0)	0,65 (0,46-0,90)		58,3 (38,3-150,0)	0,681	0,570
B2 vitamin	0,95 (0,70-1,60)		124,4 (77,7-183,3)	1,06 (0,50-1,60)		92,3 (38,4-266,6)	0,510	0,683
B6 vitamin	0,70 (0,50-1,30)		89,2 (50,0-116,6)	0,90 (0,40-1,10)		76,9 (30,7-183,3)	0,679	0,570
Folik Asit	140,7 (139,1-291,1)		70,4 (51,5-88,2)	210,3 (115,7-307,7)		74,1 (39,9-156,2)	0,001	0,999
Magnezyum	193,6 (131,2-380,7)		79,8 (57,0-152,2)	212,6 (122,2-229,9)		71,3 (40,7-95,6)	0,510	0,683
Çinko	6,90 (4,60-9,80)		74,8 (42,9-132,4)	6,45 (4,80-9,70)		54,5 (33,8-147,2)	0,849	0,461
Fosfor	671,0 (553,2-1048,8)		144,8 (92,1-171,1)	814,3 (648,2-1050,1)		127,2 (101,2-238,6)	0,340	0,808

M: Medyan, min: En küçük değer, max: En büyük değer, z: Mann-Whitney U testi

Tablo 26'ya göre kızların total enerji gereksinmelerinin %72,5'ini karşıladığı erkeklerin ise %67,1'ini karşıladığı tespit edilmiştir. Kız olgular günlük karbonhidrat gereksinmesinin %85,4'ünü karşılayabilirken erkek olgular %116,4'ünü karşılamaktadır. Hem kızlar hem de erkekler gereksinmelerinden fazla protein almaktadır ve tüketim miktarları sırasıyla %142,6 ve %110,1 dir. Yağ tüketimleri incelendiğinde kızların gereksinmelerinin %95'ini erkeklerin ise %86,1'ini karşılayabildikleri tespit edilmiştir. Lif alımları incelendiğinde kızların önerilen lif miktarının %73,6'sını erkeklerin %73'ünü karşılayabildikleri belirlenmiştir. Bireysel değerlendirme yapıldığında 12 olgudan sadece 1 tanesinin önerilen lif miktarını tükettiği tespit edilmiştir (Tablolarda belirtilmemiştir).

Demir gereksinmesi karşılanma durumları incelendiğinde kızların %51,9'unu erkeklerin %65,9'unu karşılayabildikleri tespit edilmiştir. Erkeklerin demir karşılama yüzdesi istatistiksel olarak kızlardan yüksektir. Ancak her iki cinsiyetteki olgular günlük demir gereksinmelerinin karşılayamamaktadır. Bireysel değerlendirme yapıldığında olgulardan hiç birinin önerilen miktarda demir almadığı tespit edilmiştir (Tablolarda belirtilmemiştir).

Olguların kalsiyum alımları incelendiğinde gereksinmelerin karşılanamadığı sırasıyla kızlarda ve erkeklerde %70,6 ve %54,5 olarak belirlenmiştir. Sodyum alımları karşılaştırıldığında kızların önerilen maximum alım düzeyinin %83,8'ini tükettikleri belirlenirken erkeklerin önerilen maximum miktarın %107,9'u kadar sodyum tükettikleri tespit edilmiştir. Hem kız hem de erkek olguların önerilen potasyum alım düzeyinden daha az potasyum tükettikleri belirlenmiş olup sırasıyla önerilen miktarı karşılama yüzdeleri %48,6 ve %68 olarak belirlenmiştir. Olguların magnezyum alımları incelendiğinde kız ve erkek olgular için sırasıyla gereksinmelerinin %79,8 ve %71,3'ünü karşılayabildikleri saptanmıştır. Çinko tüketimleri değerlendirildiğinde kız olguların %78,8 erkek olguların %54,5 oranında gereksinmelerini karşılayabildikleri görülmüştür. Fosfor için değerlendirme yapıldığında kızların gereksinmenin %144,8'ini erkeklerin ise gereksinmenin %127,2'sini karşıladıkları gözlenmiştir.

Vitamin alımları değerlendirildiğinde C vitamini için kızların %105,8 erkeklerin ise %93,6 oranında gereksinmelerini karşılayabildikleri saptanmıştır. A vitamini için kız ve erkek olgular gereksinmelerini sırasıyla %88,8 ve %112,5 oranında karşıladıkları görülmüştür. B grubu vitaminler değerlendirildiğinde B1 vitamini için kız ve erkekler günlük gereksinmelerini %69,4 ve %58,3 oranında karşılayabilmişlerdir. B2 vitamini için bu durum kız ve erkekler için sırasıyla %124 ve %92,3 olarak belirlenmiştir. B6 vitamini alımları değerlendirildiğinde kızlar gereksinmelerinin %89,2'sini karşılayabilirlerken erkekler gereksinmelerinin %76,9'unu karşılamışlardır. Folik asit tüketimleri değerlendirilen olguların kız ve erkekler için gereksinmelerini karşılama yüzdeleri %70,4 ve %74,1 olarak saptanmıştır. Çinko alımları değerlendirildiğinde kızların gereksinmesinin %74,8'ini karşılarırken erkekler için bu oran %54,5 olarak belirlenmiştir. Fosfor alımları karşılaştırıldığında kızların gereksinmesinin %144,8 ini ve erkeklerin gereksinmesinin %127,2 sini karşıladıkları ve her iki grubunda ihtiyacından fazla fosfor tükettikleri belirlenmiştir.

Tablo 27. Tüm olgulara ait hedefte geçirilen süre (TIR) ortalama değerleri (%)

Olgu No	Standart KH	KH + protein	KH + yağ	KH + lif
1	95,7	100,0	91,0	100,0
2	78,0	68,7	30,7	79,0
3	88,3	100,0	91,7	78,3
4	78,0	87,9	83,0	64,7
5	73,7	76,4	48,0	47,0
6	63,0	66,1	82,0	62,3
7	78,7	86,7	58,7	87,0
8	92,0	83,5	76,7	67,7
9	86,0	72,5	80,7	66,3
10	98,0	91,8	58,0	95,0
11	72,7	99,0	63,0	42,7
12	82,7	95,0	87,0	74,7

Tablo 27'ye tüm olgulara ait hedefte geçirilen süre ortalama değerleri yer almaktadır. Bireysel olarak değerlendirildiğinde hedefte geçirilen süre açısından ara öğün seçenekleri iyiden kötüye doğru sıralanmıştır. Olgu1 için KH+Protein ve KH+Lif

ile TIR %100 olarak saptanmış ve sırasıyla KH ve KH+Yağ bu olgu için uygun ara öğün sıralaması olarak görünmektedir. Olgu 3 için sırasıyla KH+Lif, KH, KH+Protein ve KH+Yağ olarak tespit edilmiştir. Olgu 4 için KH+Protein, KH+Yağ, KH ve KH+Lif olarak sıralanmaktadır. Olgu 5 için KH, KH+Protein, KH+Yağ ve KH+Lif olarak sıralanmaktadır. Olgu 6 için ise öğünler KH+Yağ, KH+Protein, KH ve KH+Lif olarak sıralanmaktadır. Olgu 7 için KH+Lif, KH+Protein, KH ve KH+Yağ olarak tespit edilmiştir. Olgu 8 için KH, KH+Protein, KH+Yağ ve KH+Lif olarak sıralanmıştır. Olgu 9 değerlendirildiğinde öğünler KH, KH+Yağ, KH+Protein ve KH+Lif olarak sıralanmaktadır. Olgu 10 için KH, KH+Protein, KH+Lif ve KH+Yağ olarak sıralanmaktadır. Olgu 11 için öğünler KH+Protein, KH, KH+Yağ ve KH+Lif olarak sıralanırken son olgu olan olgu 12 için öğünler KH+Protein, KH+Yağ, KH ve KH+Lif olarak sıralanmaktadır.

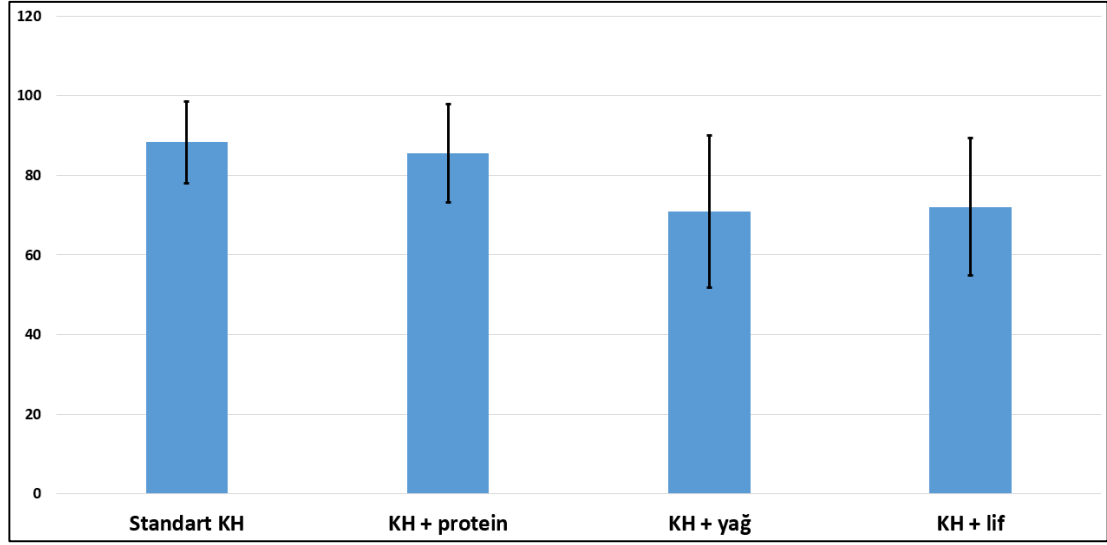
Tüm öğünler değerlendirildiğinde 12 olgudan 7 (%58,3) tanesi için en yüksek TIR, KH+Protein içeren öğün olmuştur. KH içeren ara öğün 3 (%25) olgu için en yüksek TIR'a sahiptir. 2 olgu için KH+Lif en yüksek TIR'a sahipken. Hiçbir olgu için KH+Yağ en iyi TIR değildir.

Tablo 28. Ara öğünler için üç günlük ortalamaya göre hedefte geçirilen süre (%)

	Ara Öğünler				Test İstatistikleri*	
	Standart KH $\bar{x}\pm ss$	KH + protein $\bar{x}\pm ss$	KH + yağ $\bar{x}\pm ss$	KH + lif $\bar{x}\pm ss$	F değeri	p değeri
TİR	88,3±10,2 ^a	85,6±12,3 ^a	70,9±19,1 ^b	72,1±17,3 ^b	4,110	0,014

*Tekrarlı Ölçümlerde tek yönlü varyans analizi, *a* ve *b* üst simgeleri ara öğünler arası farklılığı göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı ara öğün veya ölçüm zamanları istatistiksel olarak farklıdır.

Tablo 28'e üç günlük ortalama değerler ara öğünlere göre karşılaştırılmıştır. Tabloya göre time in değerleri ara öğünlere göre istatistiksel olarak farklılık göstermektedir. Standart KH ile KH + Protein değerleri istatistiksel olarak benzerdir. KH + Yağ ile KH + Lif değerleri istatistiksel olarak benzerdir. KH ve KH + Protein değerleri istatistiksel olarak KH + Yağ ve KH + Lif değerlerinden yüksektir.



Şekil 7. Ara öğünler için üç günlük ortalamaya göre hedefte geçirilen süre (%TIR)

Tablo 29. Tüm olgulara ait eğri altında kalan alan (AUC) ortalama değerleri (%)

Olgu No	Standart KH	KH + protein	KH + yağ	KH + lif
1	796,7	596,7	836,7	671,7
2	826,7	845,0	1738,3	751,7
3	1108,3	620,0	1075,0	778,3
4	1520,0	1035,0	1675,0	1721,7
5	853,3	1025,0	2216,7	951,7
6	1790,0	1501,7	1066,7	2015,0
7	1895,0	1478,3	1943,3	1756,7
8	1190,0	1341,7	1606,7	915,0
9	1290,0	1443,3	1236,7	1751,7
10	1116,7	4476,7	1793,3	1005,0
11	2211,7	1153,3	2293,3	1625,0
12	1400,0	1515,0	2308,3	1283,3

AUC'ler ara öğün seçeneklerine göre değerlendirildiğinde olgu 1 için ara öğünler iyiden kötüye sıralandığında sırasıyla KH+Protein, KH+Lif, KH ve KH+Yağ olarak sıralanmaktadır. Olgu iki için ara öğün sırası KH+Lif, KH, KH+Protein ve KH+Yağ olarak sıralanmaktadır. Olgu 3'ün sıralaması KH+Protein, KH+Lif, KH+Yağ ve KH şeklindeken olgu 4 için sıralama KH+Protein, KH, KH+Yağ ve KH+Lif tir. Olgu 5 incelendiğinde KH, KH+Lif, KH+Protein ve KH+Yağ olduğu belirlenmiştir. Olgu 6 için sıralama KH+Yağ, KH+Protein, KH ve KH+Liftir. Olgu 7 için incelendiğinde

KH+Protein, KH+Lif, KH ve KH+Yağ iyiden kötüye sıralama oluşturmaktadır. Olgu 8'in ara öğün sıralaması değerlendirildiğinde KH+Yağ, KH+Protein, KH ve KH+Liftir. Olgu 9'un AUC'leri değerlendirildiğinde ara öğün sıralaması KH, KH+Yağ, KH+Protein ve KH+Ysğ şeklinde iken olgu 10 için KH+Lif, KH, KH+Yağ ve KH+Protein şeklindedir. Olgu 11 değerlendirildiğinde sıralama KH+Protein, KH+Lif, KH ve KH+Yağ olurken olgu 12 için sıralama KH, KH+Lif, KH+Protein ve KH+Yağ şeklindedir.

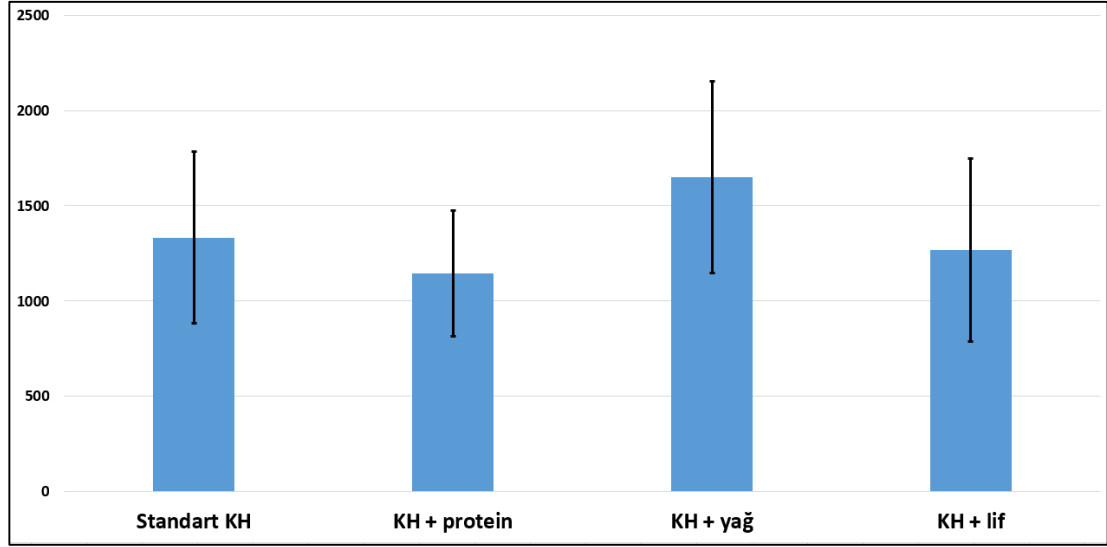
Olgulardan 5 (%41,6) tanesi için en düşük AUC KH+Protein içeren ara öğün olurken olgulardan 4 (%33,3) tanesi için en düşük AUC KH+Lif içeren ara öğün olmuştur. KH+Yağ içeren ara öğün 2 (%16,6) olgu için en düşük AUC'yi verirken 1(%8,3) olgu için en iyi AUC KH içeren ara öğünle sağlanmıştır.

Tablo 30. Ara öğünler için üç günlük ortalamaya göre eğri altında kalan alanların karşılaştırılması (AUC)

	Ara Öğünler				Test İstatistikleri*	
	Standart KH $\bar{x}\pm ss$	KH + protein $\bar{x}\pm ss$	KH + yağ $\bar{x}\pm ss$	KH + lif $\bar{x}\pm ss$	F değeri	p değeri
AUC	1333,3±450,2 ^{ab}	1144,5±330,0 ^a	1649,1±503,4 ^b	1268,8±478,6 ^{ab}	4,688	0,008

*Tekrarlı Ölçümlerde tek yönlü varyans analizi, *a* ve *b* üst simgeleri ara öğünler arası farklılığı göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı ara öğün veya ölçüm zamanları istatistiksel olarak farklıdır.

Tablo 30'a üç günlük ortalama AUC değerleri ara öğünlere göre karşılaştırılmıştır. Tabloya göre AUC değerleri ara öğünlere göre istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p=0,008$). KH + protein AUC değerleri istatistiksel olarak KH + yağ değerlerinden istatistiksel olarak düşüktür. Diğer ara öğünler için AUC değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli değildir.



Şekil 8. Ara öğünler için üç günlük ortalamaya göre eğri altında kalan alanlar (AUC)

Tablo 31. Tüm olgulara ait değişim katsayısı ortalama değerleri (%)

Olgu No	Standart KH	KH + protein	KH + yağ	KH + lif
1	14,60	9,62	17,16	11,74
2	21,93	20,46	21,50	14,94
3	17,73	13,83	15,15	14,18
4	29,27	17,62	34,09	32,47
5	37,91	26,51	23,32	35,89
6	25,39	19,87	24,40	26,76
7	24,80	18,59	18,15	27,55
8	17,75	19,28	23,14	18,52
9	17,45	18,46	12,99	25,50
10	13,52	22,70	32,78	20,00
11	38,30	12,67	43,88	31,38
12	24,64	17,30	26,85	13,19

Olguların değişkenlik kat sayıları bireysel olarak incelendiğinde ve ara öğün seçenekleri iyiden kötüye doğru sıralandığında olgu 1 için sıralama KH+Protein, KH+Lif, KH ve KH+Yağ şeklindedir. Olgu 2 için sıralama KH+Lif, KH+Protein, KH+yağ ve KH şeklindedir. Olgu 3 için değerlendirme yapıldığında sıralama KH+Protein, KH+Lif, KH+Yağ ve KH olurken olgu 4 için KH+Protein, KH, KH+Lif ve KH+Yağ şeklindedir. Olgu 5 için HH+Yağ, KH+Protein, KH+lif ve KH şeklindedir. Olgu 6 için ara öğünler değerlendirildiğinde KH+Protein, KH+Yağ,

KH+Lif ve KH şeklinde sıralanırken olgu 7 için KH+Yağ, KH+Protein, KH ve KH+Lif şeklindedir. Olgu 8 için öğün sıralaması KH, KH+Protein, KH+Lif ve KH+Yağ dır. Olgu 9 için değerlendirme yapıldığında sıralama KH+Yağ, KH, KH+Protein ve KH+Lif şeklinde olurken olgu 10 için bu sıralama KH, KH+Lif, KH+Protein ve KH+Yağ şeklinde sıralanmaktadır. Olgu 11 için KH+Protein, KH+Lif, KH ve KH+Yağ şeklinde sıralanmaktadır. Son olgu olan 12 içinse ara öğünler için iyiden kötüye göre %CV sıralaması KH+Lif, KH+Protein, KH ve KH+Yağ şeklindedir. %CV ler açısından ara öğünler için genel değerlendirme yapıldığında 5 (%41,6) olgu için en iyi öğün KH+Protein, 3 (%25) olgu için en iyi öğün KH+Yağ ve ikişer olgu (%16,6) için KH ve KH+Lif olmuştur.

Tablo 32. Ara öğünler için üç günlük ortalamaya göre değişim katsayılarının karşılaştırılması (%CV)

	Ara Öğünler				Test İstatistikleri	
	Standart KH $\bar{x}\pm ss$	KH + protein $\bar{x}\pm ss$	KH + yağ $\bar{x}\pm ss$	KH + lif $\bar{x}\pm ss$	F değeri	p değeri
CV	23,60±8,26	18,02±4,50	24,45±8,88	22,67±8,31	1,185	0,213

*Tekrarlı Ölçümlerde tek yönlü varyans analizi

Tablo 32’de üç günlük ortalama %CV değerleri ara öğünlere göre karşılaştırılmıştır. Tabloya göre %CV değerleri ara öğünlere göre istatistiksel olarak farklı değildir ancak %CV ortalaması en düşük olan ara öğün KH+Protein olarak belirlenmiştir ($p=0,213$).

Tablo 33. Ara öğünler için üç günlük ortalamaya göre yüksek hiperglisemik aralıktaki süre yüzdesinin karşılaştırılması

	Ara Öğünler				Test İstatistikleri	
	Standart KH M (min-max)	KH + protein M (min-max)	KH + yağ M (min-max)	KH + lif M (min-max)	χ^2 değeri	p değeri
YH	12,8 (2,0-33,7)	12,4 (0,0-32,7)	18,2 (6,0-57,0)	20,2 (0,0-47,0)	2,314	0,510

χ^2 : Friedman Analizi test istatistiği

Tablo 33'te yüksek hiperglisemik aralıktaki yüzde değerleri ara öğünlere göre karşılaştırılmıştır. Tabloya göre ara öğünler arasındaki yüzde değer istatistiksel olarak benzerdir ancak hiperglisemide geçirilen süresi en uzun olan ara öğün KH+Liftir ($p=0,510$).

Tablo 34. Ara öğünler için üç günlük ortalamaya göre çok yüksek hiperglisemik aralıktaki süre yüzdesinin karşılaştırılması

	Ara Öğünler				Test İstatistikleri	
	Standart KH <i>M (min-max)</i>	KH + protein <i>M (min-max)</i>	KH + yağ <i>M (min-max)</i>	KH + lif <i>M (min-max)</i>	χ^2 değeri	<i>p</i> değeri
ÇYH	0,0 (0,0-12,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,2 (0,0-24,7)	0,0 (0,0-16,3)	6,797	0,079

χ^2 : Friedman Analizi test istatistiği

Tablo 34'te çok yüksek hiperglisemik aralıktaki yüzde değerleri ara öğünlere göre karşılaştırılmıştır. Tabloya göre ara öğünler arasındaki yüzde değer istatistiksel olarak benzerdir ($p=0,079$) ancak; KH+Yağ içeren ara öğün için hiperglisemide geçirilen ortalama süre daha uzundur.

Tablo 35. Ara öğünler için üç günlük ortalamaya göre Düşük Hipoglisemik aralıktaki Süre Yüzdesinin Karşılaştırılması

	Ara Öğünler				Test İstatistikleri	
	Standart KH <i>M (min-max)</i>	KH + protein <i>M (min-max)</i>	KH + yağ <i>M (min-max)</i>	KH + lif <i>M (min-max)</i>	χ^2 değeri	<i>p</i> değeri
DH	0,5 (0,0-7,7)	0,0 (0,0-12,7)	0,5 (0,0-14,7)	3,0 (0,0-21,3)	5,414	0,144

χ^2 : Friedman Analizi test istatistiği

Tablo 35'de düşük hipoglisemik aralıktaki süre yüzde değerleri ara öğünlere göre karşılaştırılmıştır. Tabloya göre ara öğünler için en uzun süre hipoglisemi KH+Lif içeren öğünde görülmesine rağmen düşük hipoglisemik aralıktaki süre yüzde değerleri istatistiksel olarak benzerdir ($p=0,144$).

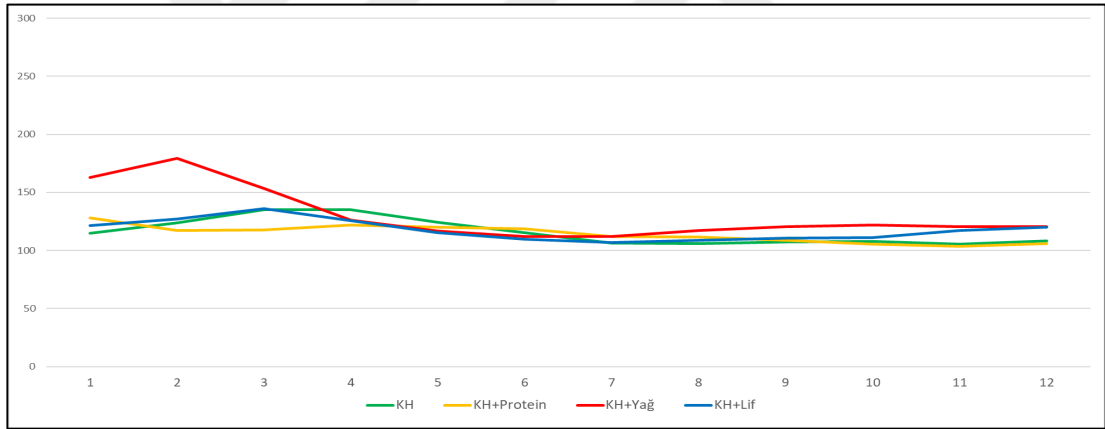
Tablo 36. Ara öğünler için üç günlük ortalamaya göre çok düşük hipoglisemik aralıktaki süre yüzdesinin karşılaştırılması

	Ara Öğünler				Test İstatistikleri	
	Standart KH <i>M (min-max)</i>	KH + protein <i>M (min-max)</i>	KH + yağ <i>M (min-max)</i>	KH + lif <i>M (min-max)</i>	χ^2 değeri	<i>p</i> değeri
ÇDH	0,0 (0,0-13,7)	0,0 (0,0-0,3)	0,0 (0,0-11,7)	0,0 (0,0-31,3)	0,833	0,841

χ^2 : Friedman Analizi test istatistiği

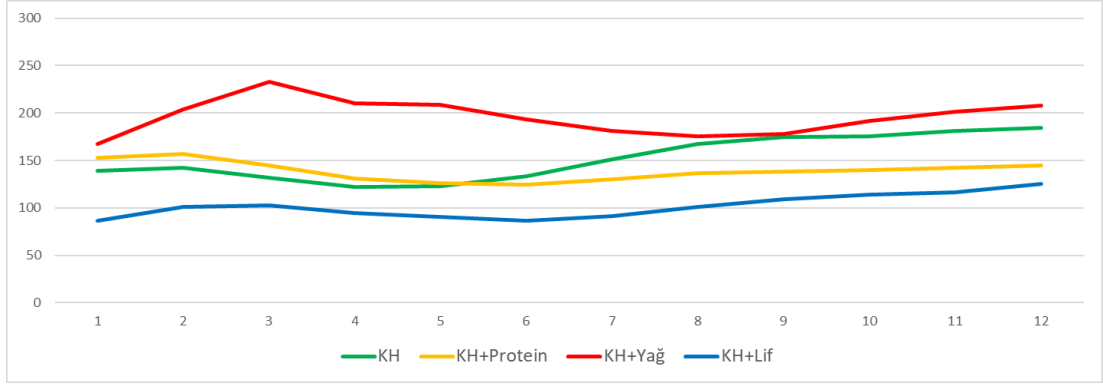
Tablo 36’da çok düşük hipoglisemik aralıktaki süre yüzde değerleri ara öğünlere göre karşılaştırılmıştır. Tabloya göre ara öğünler arasındaki çok düşük hipoglisemik aralıktaki süre yüzde değerleri istatistiksel olarak benzerdir ($p=0,841$).

Bireysel olarak ara öğünlerin glisemik etkisinin değerlendirilmesi;



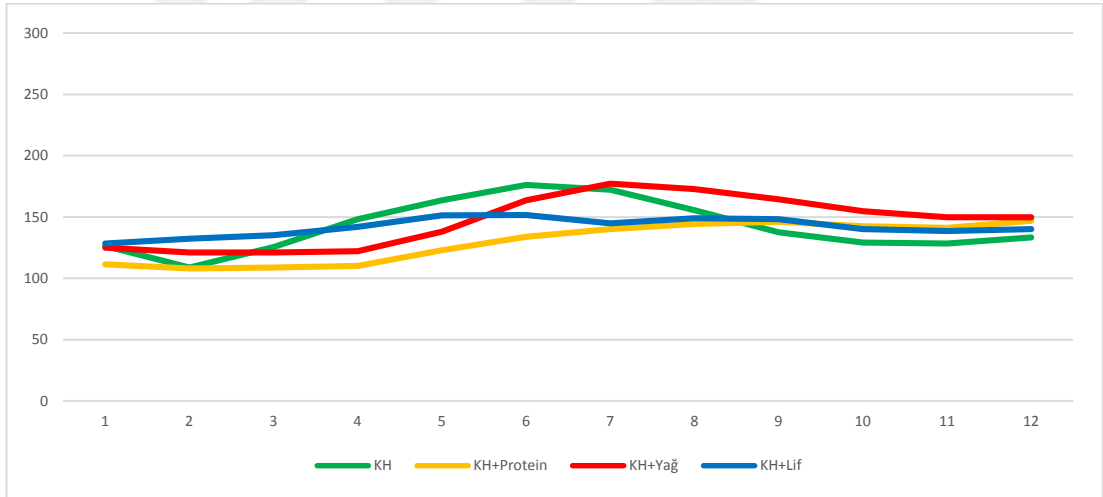
Şekil 9. Olgu 1 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri

Olgu 1 için KH ara öğünü için hedefte geçirilen süre (TIR): %95,7 eğri altında kalan alan (AUC): 796,7 değişim katsayısı (%CV):14,6 KH+Protein öğünü için TIR: %100 AUC: 506,7 %CV:9,62 KH+Yağ öğünü için TIR%91 AUC:836,7 %CV:17,16 KH+Lif öğünü için TIR %100 AUC:671,7 %CV:11,74



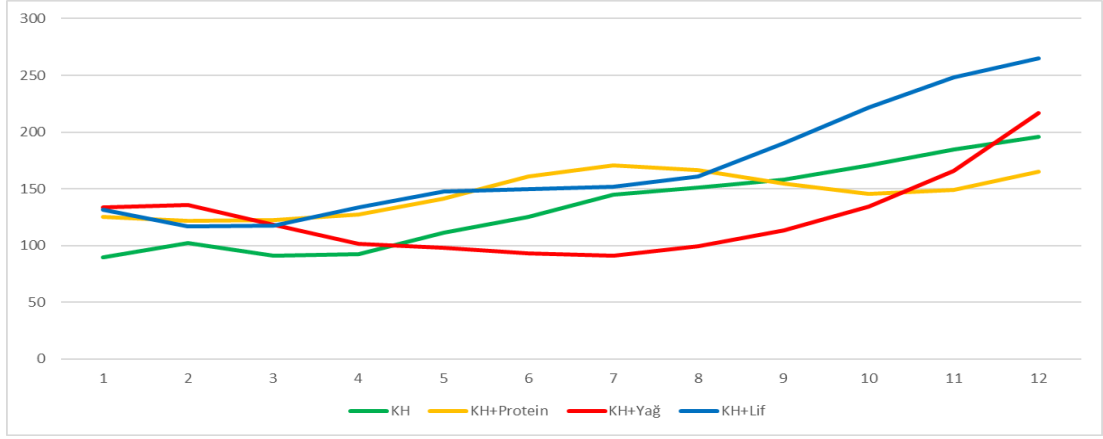
Şekil 10. Olgu 2 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri

Olgu 2 için KH ara öğünü için TIR: %78 AUC:826,7 %CV:21,93 KH+Protein öğünü için TIR: %68,7 AUC:845 %CV:20,46 KH+Yağ öğünü için TIR:%30,7 AUC:1738,3 %CV:21,50 KH+Lif öğünü için TIR: %79 AUC:751,7 %CV:14,94



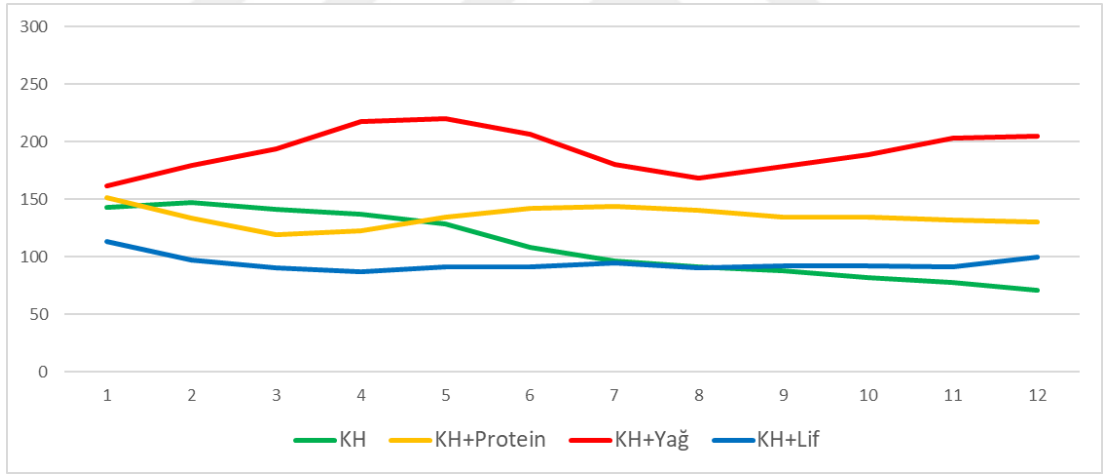
Şekil 11. Olgu 3 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri

Olgu 3 için KH ara öğünü için TIR: %88,3 AUC: 1108,3 %CV:17,73 KH+Protein öğünü için TIR :%100 AUC:620 %CV:13,83 KH+Yağ öğünü için TIR: %91,7 AUC:1075 %CV:15,15 KH+Lif öğünü için TIR: %78,3 AUC:778,3 %CV:14,18



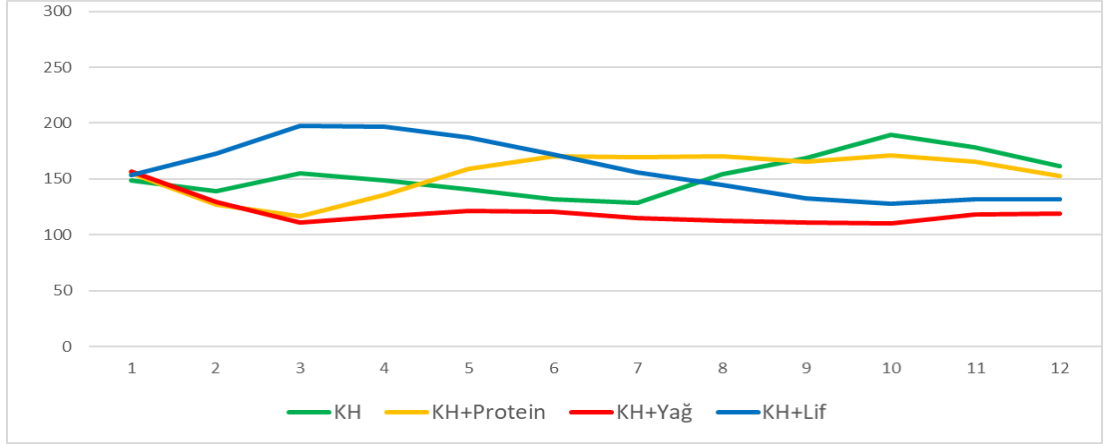
Şekil 12. Olgu 4 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri

Olgu 4 için KH ara öğünü için TIR: %78 AUC:1520 %CV:29,27 KH+Protein öğünü için TIR: %87,9 AUC: 1035 %CV:17,62 KH+Yağ öğünü için TIR: %83 AUC:1075 %CV:34,09 KH+Lif öğünü için TIR: %64,7 AUC:1721,7 %CV:32,47



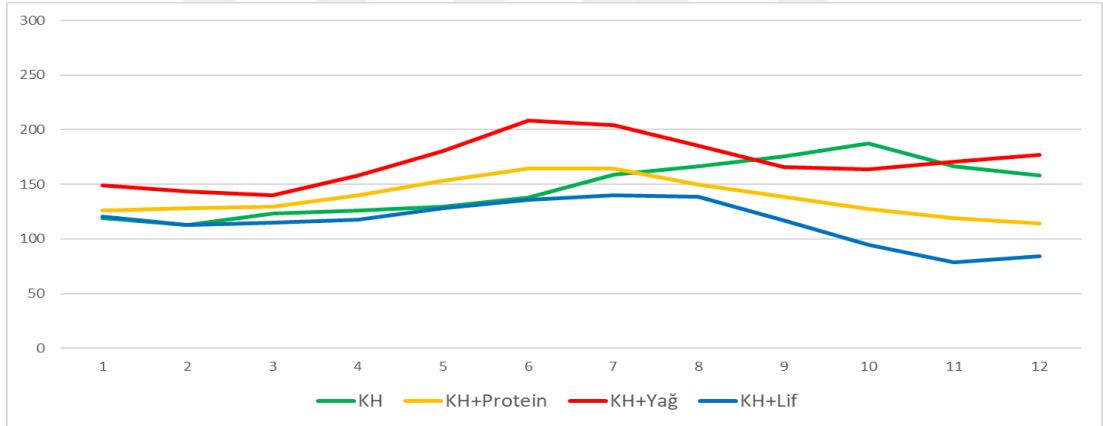
Şekil 13. Olgu 5 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri

Olgu 5 için KH ara öğünü için TIR: %73,7 AUC:853,3 %CV:37,91 KH+Protein öğünü için TIR: %76,4 AUC:1025 %CV:26,51 KH+Yağ öğünü için TIR: %48 AUC:2216,7 %CV:23,32 KH+Lif öğünü için TIR: %47 AUC:951,7 %CV:35,89



Şekil 14. Olgu 6 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri

Olgu 6 için KH ara öğünü için TIR: %63 AUC:1790 %CV:25,39 KH+Protein öğünü için TIR: %66,1 AUC:1501,7 %CV:19,87 KH+Yağ öğünü için TIR :%82 AUC: 1066,7 %CV:19,87 KH+Lif öğünü için TIR :%62,3 AUC:2015 %CV:24,76



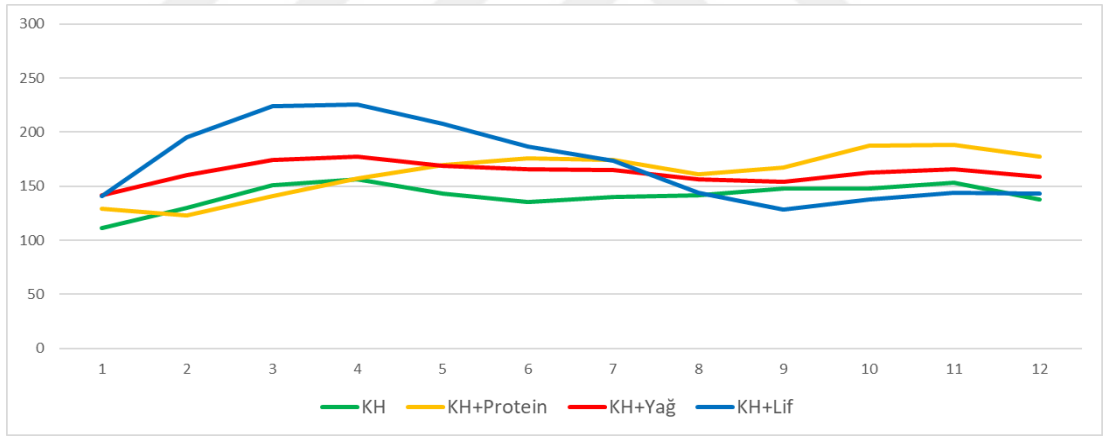
Şekil 15. Olgu 7 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri

Olgu 7 için KH ara öğünü için TIR: %78,7 AUC: 1895 %CV:24,80 KH+Protein öğünü için TIR: %86 AUC: 1478,3 %CV: 18,59 KH+Yağ öğünü için TIR: %58,7 AUC: 1943,3 %CV: 18,15 KH+Lif öğünü için TIR: %87 AUC:1756,7 %CV:27,55



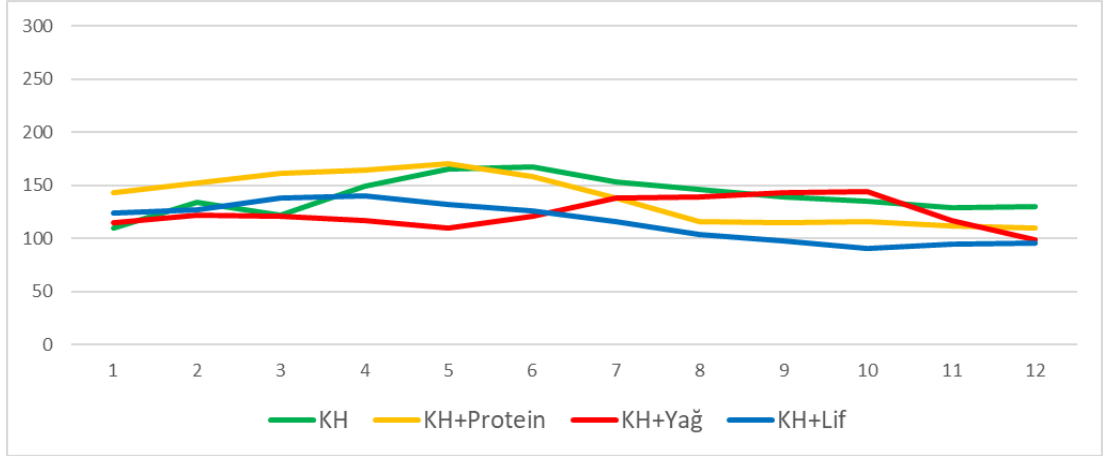
Şekil 16. Olgu 8 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri

Olgu 8 için KH ara öğünü için TIR: %92 AUC:1190 %CV:17,75 KH+Protein öğünü için TIR: %83,5 AUC:1341,7 %CV:19,28 KH+Yağ öğünü için TIR: %76,7 AUC:1606,7 %CV: 23,14 KH+Lif öğünü için TIR: %67,7 AUC:915 %CV:18,52



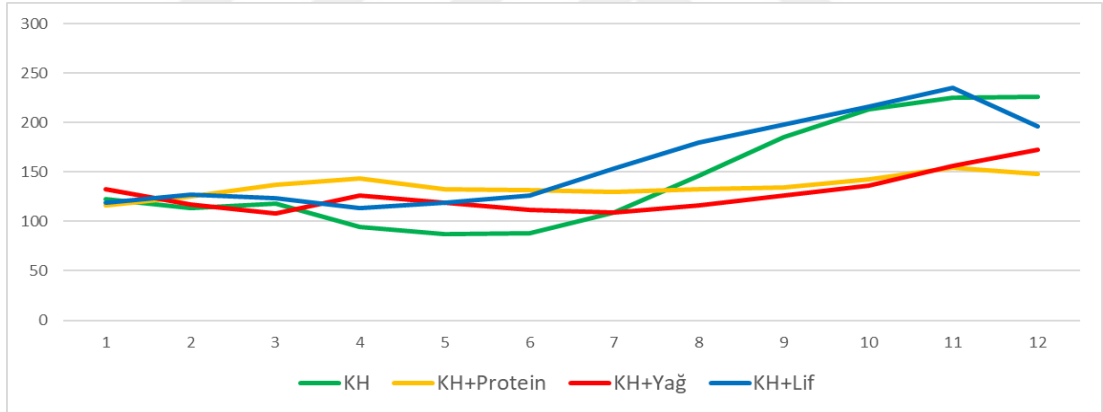
Şekil 17. Olgu 9 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri

Olgu 9 için KH ara öğünü için TIR: %86 AUC:1290 %CV:17,45 KH+Protein öğünü için TIR: %72,5 AUC: 1443,3 %CV: 18,46 KH+Yağ öğünü için TIR:%80 AUC:1236,7 %CV:12,99 KH+Lif öğünü için TIR: %66,3 AUC:1751,7 %CV:25,50



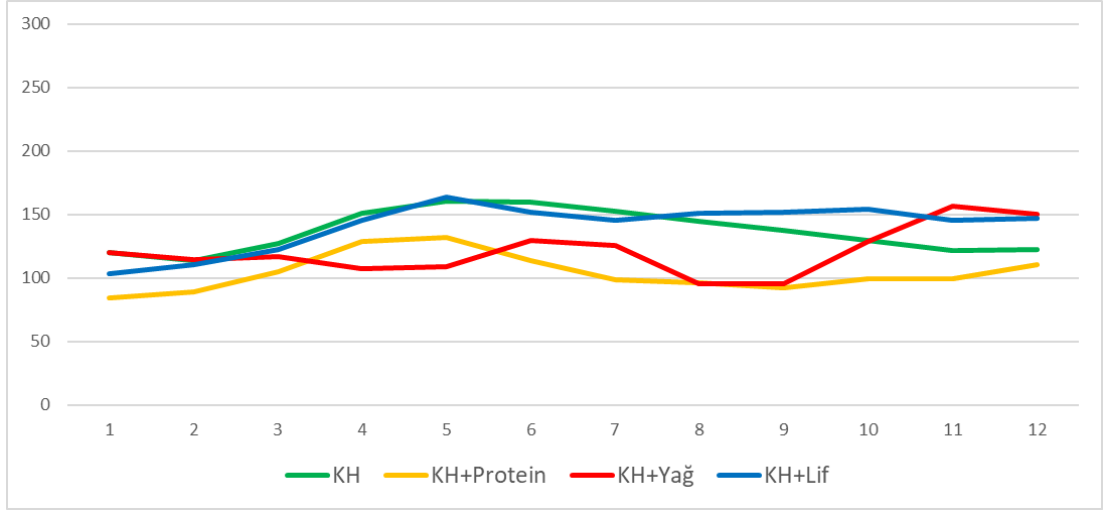
Şekil 18. Olgu 10 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri

Olgu 10 için KH ara öğünü için TIR:%98 AUC:116,7 %CV:13,52 KH+Protein öğünü için TIR :%91,8 AUC: 4476,7 %CV:22,70 KH+Yağ öğünü için TIR:%58 AUC:1793,3 %CV: 32,78 KH+Lif öğünü için TIR :%95 AUC:1005 %CV:20



Şekil 19. Olgu 11 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri

Olgu 11 için KH ara öğünü için TIR: %72,7 AUC:2211,7 %CV:38,30 KH+Protein öğünü için TIR: %99 AUC:1153,3 %CV: 12,67 KH+Yağ öğünü için TIR: %63 AUC:2293,3 %CV:43,88 KH+Lif öğünü için TIR: %42,7 AUC:1625 %CV:31,38



Şekil 20. Olgu 12 için ara öğünlere göre kan glukoz trendleri

Olgu 12 için KH ara öğünü için TIR: %8,7 AUC:1400 %CV:24,64 KH+Protein öğünü için TIR :%95 AUC:1515 %CV: 17,30 KH+Yağ öğünü için TIR: %87 AUC:2308,3 %CV:26,85 KH+Lif öğünü için TIR :%74 AUC:1283,3 %CV:13,19

5 TARTIŞMA

Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda farklı besin ögesi içerikli gece ara öğünlerinin nokturnal hipoglisemi ve kan glukoz dalgalanmalarına etkisinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışmanın birinci bölümünde olguların genel ve hastalığa ilişkin bulguları, ikinci bölümde antropometrik ölçümleri, üçüncü bölümde insülin tedavi planları değerlendirilmiştir. Dördüncü bölümde olguların besin tüketim kayıtlarına ilişkin bulguları, beşinci ise bölümde test diyetlerine ilişkin glisemik yanıt, değerlendirilmiştir.

5.1 Olguların Genel ve Hastalığa İlişkin Bulgularının Değerlendirilmesi

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-CerrahpaşaTıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı izleminde araştırmaya katılan yaşları 6-17 arasında değişen 4 kız 8 erkek olgunun 12 olgunun yaşlarının ortalaması 13,5 yıldır. T1DM kronik bir hastalıktır bireylerin bu duruma adaptasyon sağlaması gerekmektedir. Bu adaptasyon süreci bireyin fizyolojik ve psikososyal bakımdan hastalığa alışmayı, tedavi planını anlamayı ve kendi kendine hastalık yönetimini kapsar. Bununla birlikte tanı yaşı ile ilişkili olarak, diyabet süresi kendi kendine yönetimi etkileyen önemli bir etmen olarak kabul edilmektedir. Ayrıca tanıdan sonraki dönemde insülin rezervleri tamamen tükenene kadar geçici iyilik hali ve görece insülin ihtiyacının az olmasından kaynaklı hatalı veriler elde etmemek adına literatürdeki çalışmalar genellikle 1 yıldan daha uzun süredir T1DM tanısı alan olgulardan oluşmaktadır (167). Bu çalışmada da olguların ortalama diyabet süresi $5,1 \pm 2,4$ yıldır. Tip 1 diyabetin çocukluk çağında tanı yaşı çoğunlukla iki sefer pik yapan dağılım izlemektedir. İlk pik enfeksiyonlara maruziyetin en fazla olduğu ve okula başlamayla ilişkilendirilen 5-7 yaşlar arası, ikinci pik ise gonadal steroidlere ve artan pubertal büyüme hormonu sekresyonuna bağlı olarak pubertenin erken döneminde (10-14 yaş) görülmektedir. Ancak geçtiğimiz otuz yılda, beş yaş altında tip 1 diyabet sıklığının arttığı bilinmektedir. Genel olarak çocukların yaklaşık %45'i 10 yaş öncesinde tip 1 diyabet tanısı almaktadır (168). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak tanı medyan yaşı 9,5 yıldır.

T1DM hafif kan glukoz yüksekliği ve ketozdan ketoasidoz komasına kadar değişen tablolarda tanı alabilmektedir. Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan ve başvuru anında diyabetlilerin bulgularını değerlendiren çalışmalarda ketoasidoz sıklığı ortalama %43 olarak saptanmıştır (24,169,170). Bu çalışmadaki olguların tanı anındaki ketoasidoz sıklığı %58,3 olarak belirlenmiştir.

Olguların %33'ünde ailede diyabet öyküsü bulunmaktadır ve hepsinin yakınlık derecesi kardeştir. Her ne kadar T1DM'li olguların çoğunda ailede hastalık öyküsü olmasa da, T1DM'nin genetik faktörlerden güçlü bir şekilde etkilendiği düşünölmektedir. Birinci dereceden T1DM'li akrabası olan bireylerde T1DM riski 1/20 iken, genel popölyasyonda bu oran 1/300'dir. Ebeveynlerinde diyabet bulunan bireylerde diyabet riski artmaktadır ve iki ebeveyn arasında risk açısından fark bulunmaktadır. Diyabetik babanın çocuklarında bu risk %5-6, diyabetik annenin çocuklarında ise %3-4'tür. Monozigotik ikizlerde risk %30-65, dizigotik ikizlerde ise %6-10'dur (171,172). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda tespit edilen ailede diyabet öyküsü oranı %6,7-%27 arasındır ortalama %10 olarak değerlendirilmiştir (169,173,174). Bu çalışmada oranın yüksek çıkmasının sebebi 2 farklı aileden olmak üzere 4 kardeşin araştırmaya dahil edilmesidir.

Kan glukozu izlemi ve ölçüm sıklığı metabolik kontrolün sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır. Hipoglimesi ve hiperglisemilerin tespit edilip doğru ve zamanında müdahale sağlanmasıyla hedefte geçirilen kan glukozu süresi uzamakta ve HbA1c'nin normal sınırlarda kalması mümkün hale gelmektedir. Sıkı glisemik kontrol açısından kendi kendine glukoz izlemi önerilmektedir, Amerikan Diyabet Derneği (ADA), tip 1 diyabetli gençlerin yemeklerden önce ve yatmadan önce olmak üzere günde en az dört kez kendi kendine kan glukozunu izlemesini önermektedir (2,175,176); çalışmalar özellikle adolesan grupta kan glukozu ölçme sıklığının önerilenden az olduğunu ve kan glukozu ölçüm sıklığını arttırmak için adolesanların çeşitli pekiştiricilere ihtiyaç duyukları belirlenmiştir (177). Bu dönemdeki kötü kontrol yetişkinliğe taşınması ve erken glisemik kontrolün, yaşamı tehdit eden komplikasyon riskiyle uzun vadeli ilişkilere sahip olması nedeniyle özellikle ergenlik sürecini müdahale için kritik bir dönem haline getirmektedir (178,179).

Gelişen teknolojiyle sürekli anlık ve geriye dönük sürekli glukoz izlem cihazları bulunmaktadır ancak özellikle devlet desteğinin sağlanmadığı ve ekonomik nedenlerle bu teknolojilere ulaşamayan çocuklarda parmak ucu glukoz izlemi hala büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada da kendi kendine glukoz ölçüm sıklığı günde 10 ve üzeri olarak tespit edilmiş ve olguların metabolik kontrollerinin iyi olduğu saptanmıştır.

ISPAD T1DM'li çocuk ve adolesanlar için büyüme ve gelişmenin sürekliliğinin sağlanabilmesi için günlük 3 ana öğün ve yeterli sayıda ara öğün tüketilmesini önermektedir (106). Öğün atlamanın ve düzensiz yeme davranışının büyüme gelişmeyi olumsuz etkilemesinin yanı sıra kötü metabolik kontrol ve özellikle adolesan dönemde yeme bozuklukları açısından risk oluşturabileceği belirtilmektedir (180). T1DM'li çocukların diyabetli olmayan yaşlılarına göre daha az öğün atladığı ve öğün atlayan diyabetlilerin atlamayan diğer diyabetlilere göre metabolik kontrollerinin daha kötü olduğu saptanmıştır (134,181). Bu çalışmada olguların ana öğünü atlamadıkları tespit edilmiştir.

Ara öğün sayısı ve kompozisyonu ile ilgili literatürde bir fikir birliği bulunmamaktadır sınırlı sayıda çalışma atıştırma ile metabolik kontrol arasında ilişki olmadığını bildirmiştir (155,182). Çalışmaya katılan diyabetlilerin ara sıra ara öğünlerini atladıkları ve öğün atlama sebeplerinin ihtiyaç duymama ya da ara öğün zamanında kan glukoz düzeyinin yüksek saptanması olduğu tespit edilmiştir.

Uyku, gençler için önemli bir sağlık davranışıdır. Uyku, kişinin bağlantısının kesildiği ve çevreye tepkisiz kaldığı karmaşık, tersine çevrilebilir bir davranış durumu olarak tanımlanmıştır (183). Uyku tipik olarak bir dinlenme dönemi olarak kabul edilse de, aslında birçok aktif ve onarıcı biyolojik süreç iş başındadır (184,185). Amerikan Pediatri Akademisi yaş gruplarına göre değişimle birlikte ortalama 8-12 saatlik uyku önermektedir (186). Ne yazık ki araştırmalar, çocukların ve özellikle ergenlerin %50-70'inin bu uyku önerilerini karşılamadığını (187,188) ve pediatrik uyku bozukluklarının gençlerin %25-40'ını etkilediğini göstermektedir (189). Ayrıca, çalışmalar kronik hastalığı olan çocukların uykuya dalma ve ve kronik hastalığı olmayan yaşlılarına göre uykuyu sürdürmek konusunda daha fazla sorun yaşadıklarını

göstermektedir (190,191). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak olguların ortalama uyku süresinin önerilenden kısa olduğu tespit edilmiştir. Uyku kalitesi ile ilgili herhangi bir değerlendirme yapılmamıştır.

Yapılan çalışmaların önemli bir kısmı aktif yaşam ve düzenli egzersizin kan glukoz regülasyonu metabolik kontrol ve genel sağlık açısından olumlu etkilerini belirtse de genel olarak T1DM'liler arasında hipoglisemi korkusu başta olmak üzere birçok faktörle ilişkili olarak egzersiz yapma sıklığı düşüktür (192). Amerikan Diyabet Derneği yönergeleri, T1DM'li çocukların günde en az 1 saat orta ila şiddetli fiziksel aktivite gerçekleştirmesini önermektedir (2). Bu önerilere rağmen bu çalışmaya katılan tüm olguların fiziksel aktivite düzeyleri düşük saptanmış ve düzenli egzersiz yapmadıkları tespit edilmiştir. Bu duruma çalışma periyodunun pandemi dönemi ve pandemiye yönelik sokağa çıkma kısıtlamalarının da etkisi olduğu düşünülmüştür.

5.2 Olguların Antropometrik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

T1DM'nin temel tedavi hedeflerinin arasında normal büyüme ve gelişmenin sağlanması ve devam ettirilmesi de yer almaktadır. Diyabetli çocuklarda büyüme hedefleri aynı yaştaki sağlıklı çocuklardan farksız olmakla birlikte, diyabetli bireylerde görülen endokrin ve metabolik farklılıklar büyüme ve gelişmede, özellikle de vücut ağırlığında bazı farklılıklara yol açabilmektedir. Tip 1 DM'li çocuklar tanı öncesi dönemde katabolik bir sürece girip bunun sonucu olarak ağırlık kaybederek zayıf olma eğilimindedirler. Ancak tedaviye başlanmasıyla birlikte hem insülinin anabolik etkisi hem de iştah artışı ile birlikte katabolik kaybı yerine koyabilmek için, enerji alımı artmasıyla ağırlık kazanımı görülebilmektedir (193,194). Bu sayede, T1DM'lilerin normal BKİ değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (195). Literatürle uyumlu olarak bu çalışmaya dahil edilen olguların ortalama Z skoru değerleri -0.5 ± 0.66 SD olarak saptanmıştır (Tablo 22).

Diyabet tedavisinde yoğun insülin tedavisine geçilmesiyle mikro ve makrovasküler komplikasyonların insidansında büyük ölçüde azalma sağlarken ve metabolik kontrolü olumlu yönde etkilenirken ağırlık artışı olduğu gözlenmiştir (196).

Literatürde insülin ve vücut ağırlığı artışı arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmek için birçok çalışma bulunmaktadır. İnsülin lipolizi ve protein katabolizmasını azaltarak lipogenezi ve protein yapımını artırmaktadır ayrıca bazal insülinin anabolik aktiviteyi artırarak vücut ağırlığında artışa neden olduğu bilinmektedir (197,198). Bunun yanı sıra insülindeki fizyolojik dalgalanmanın enerji tüketimi ve depolanması arasında kritik bir rol oynadığını belirtilmektedir. Bu fizyolojik dalgalanma bozulduğunda ve insüline sürekli maruziyette vücut dengesi enerji depolamaya doğru hareket kaymaktadır. Bu durum yağ dokusunun artışına ve insülin direncine yol açabilmektedir. Diğer mekanizma ise bazal insülin kaynaklı hipoglisemilerin ardından iştahın artmasıdır (199). Literatürde uzun dönem yoğun insülin tedavisi ile ağırlık artışı gösteren çalışmalar mevcuttur (200).

Tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerin büyümesine ilişkin literatürde çelişkili veriler bulunmaktadır. Tip 1 diyabetli çocukların, sağlıklı çocuklara göre büyüme hızlarının daha düşük olduğu, zayıf glisemik kontrolün ve uzun diyabet süresinin, özellikle diyabetli ergenlerde boy uzamasında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ancak daha sonrasında yapılan çalışmalarda bu etkinin metabolik kontrolü kötü olan diyabetlileri daha çok etkilediği gösterilmiştir (201,202). Bu araştırmada da ortalama boy uzunluğu literatürle uyumludur.

Yunanistan'da yapılan bir çalışmada T1DM'li çocuk ve adolesanların antropometrik ölçümlerini aynı cinsiyet ve yaş grubuyla eşleştirilmiş kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır ve sonuçta çalışmada BKİ z skorunun, yağsız vücut kütlelerinin diyabetli bireylerde kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve diyabet kontrolünün herhangi bir antropometrik değişkenlikle ilişkili olmadığı saptanmıştır (203).

5.3 Olguların İnsülin Tedavilerinin Değerlendirilmesi

Çocukluk Çağı Diyabeti Tanı ve Tedavi Rehberi'nde T1DM'li çocuk ve adolesanlarda ilk tanı anından sonra kısmi remisyon fazında (balayı döneminde) günlük toplam insülin gereksinmesi genellikle <0.5 ünite/kg/gün civarında olduğu belirtilmektedir. Prepubertal çocuklarda bu miktar balayı dönemi haricinde ortalama

0.7-1 ünite/kg/gün'dür. Puberteye girişle birlikte ise 1-1.5 ünite/kg/gün kadar çıkabilmektedir (91). Bu çalışmada insülin gereksinimi kılavuzlarda belirtilen ortalama değerlere benzer olarak 0,94 (0,60-1,23) ünite/kg/gün olarak bulunmuştur.

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, 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 (61,204). Bu çalışmaya katılan olguların metabolik kontrolleri iyi olarak belirlenmiştir (HbA1c $7,01\pm 0,63$)

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 adolesanların 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 adolesanların diyet kalitesi artarken, aynı zamanda metabolik kontrol sağlanmakta ve T1DM'ye bağlı komplikasyonların gelişme riski azalmaktadır.

5.4 Olguların Besin Tüketim Kayıtlarının Değerlendirilmesi

Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda tıbbi beslenme tedavisinin hedefleri büyüme-gelişmeyi sağlayacak düzeyde yeterli ve dengeli enerji ve besin ögesi sağlamak, sağlıklı besin seçimi, fiziksel aktivite ve insülin tedavisi arasındaki dengeyi sağlayarak kan glukoz düzeylerini normal veya normale yakın sınırlarda tutmak bunun yanı sıra diyabetin akut ve kronik komplikasyonlarına engel olmak veya geciktirmektir. ISPAD rehberi T1DM'li çocuk ve adolesanlar için yapılan beslenme önerilerinin sağlıklı bireylerden farklı olmadığını ve beslenme tedavisinde enerjinin %45-55'inin karbonhidratlardan, %30-35'inin yağlardan, %15-20'sinin proteinlerden

sağlanmasını önermektedir (106). Bu çalışmada olguların besin tüketim kayıtları değerlendirilerek nütrisyonel gereksinmelerini karşılama durumları değerlendirilmiştir.

Enerji ve makrobesin öğeleri alımları ve gereksinmeyi karşılama durumları incelendiğinde, günlük enerji alımının erkeklerde $1355 \pm 334,83$ kkal/gün, kızlarda $1136,2 \pm 316,81$ kkal/gün olduğu belirlenmiştir. Enerji alımının erkeklerde gereksinmenin ortalama $\%61,5 \pm 17,60$ 'ının karşılandığı, kızlarda ise gereksinmenin $\%72,5 \pm 15,19$ 'unun karşılandığı belirlenmiştir.

Bu çalışmada makro besin öğelerini karşılama durumları karşılaştırıldığında karbonhidrat için kızların gereksinmenin $\%85,4$ ünü erkeklerin ise $\%116,4$ 'ünü karşıladıkları saptanmıştır. Yağ gereksinmesi için karşılaştırıldıklarında kızların $\%95$ 'ini erkeklerin ise $\%86$ 'sını karşıladıkları belirlenmiştir. Her iki grup da gereksinmesinden fazla protein almaktadır. Kız ve erkekler için sırasıyla $\%142,6$ ve $\%110,1$ olarak belirlenmiştir. T1DM'lilerin diyabet ve beslenme yönetiminde öğünlerin karbonhidrat içeriğine ve miktarına büyük özen gösterilmesine rağmen düşük karbonhidrat alma trendi son yıllarda dikkat çekici hale gelmektedir. Özellikle karbonhidrat sayımı yapan bireyler öğünde ihtiyaç duydukları bolus insülin dozundan daha az insülin yapmak için, protein ve yağ içeriği yüksek öğünler tercih edebilirler. Ayrıca yaygın olarak tüketilen Batı tarzı diyetler, yüksek miktarda doymuş yağ, protein, omega-6 yağ asitleri, sodyum, rafine şeker içerirken, düşük miktarda posa içermektedir. Diyetle posa alımının artması kardiyovasküler hastalık riskinde azalma ile ilişkilendirilmektedir (205). Posa tüketimi aynı zamanda tam tahıllar, kuru baklagiller, meyve ve sebzelerden zengin bir beslenme örüntüsü ve daha az işlenmiş besin tüketimini yansıtmaktadır. Powers ve arkadaşlarının (206) yaptıkları çalışmada Tip 1 diyabetli bireylerin aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrol grubuna göre, daha fazla posa tükettikleri belirlenmiştir. Ancak her iki grubun da ulusal diyet rehberlerinde önerilen miktara ($14 \text{ g}/1000 \text{ kkal}$) ulaşamadıkları belirtilmiştir (207). Bu çalışmada da olgular her iki cinsiyet için de ortalama lif gereksinmesinin $\%73$ 'ünü karşılayabilmiştir. Olguların besin tüketim durumlarına göre ortalama vitamin ve mineral alımları ile gereksinmeyi karşılama durumları değerlendirilmiştir. ISPAD

diyabetli çocukların vitamin ve mineral gereksinimlerinin aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı çocuklar ile benzer olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca tespit edilmiş bir eksiklik olmadığı durumda vitamin ve mineral desteğinin herhangi bir yararının olmadığı belirtilmektedir (106). ADA besin öğelerinden zengin sebze ve meyve tüketimini önermektedir. Ayrıca etkinlikleri ve uzun dönemde güvenilirlikle ilgili endişeler nedeniyle E vitamini, C vitamini ve karotenler gibi antioksidanların rutin desteğini önermemektedir (208). Mayer-Davis ve arkadaşları (209) SEARCH çalışmasında >15 yaş Tip 1 diyabetli adolesanlarda diyetle A vitamini ve C vitamini alımlarının yeterli olduğunu, E vitamini alımının ise gereksinimin altında olduğunu belirlemiştir. Bu çalışmada vitamin alımları değerlendirildiğinde literatürlerle benzerlikler gösterdiği ve C vitamini için kızların %105,8 erkeklerin ise %93,6 oranında gereksinimlerini karşılayabildikleri saptanmıştır. A vitamini için kız ve erkek olgular gereksinimlerini sırasıyla %88,8 ve %112,5 oranında karşıladıkları görülmüştür. E vitamini için kızlar %45 ini erkeklerin %85'ini karşıladıkları belirlenmiştir.

5.5 Olguların Test Diyetleri İçin Glisemik Yanıtın Değerlendirilmesi

Gece ara öğünün gece boyu kan glukoz dalgalanmaları ve hipoglisemi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Gece hipoglisemisi hem geleneksel hem de yoğun yönetim rejimlerinde (210) hem çocuklar hem de yetişkinler (211,212) için önemli bir sorundur. Diyabet kontrolünün sağlanmasında özellikle sensör destekli pompa kullanmayan diyabetlilerde önemli bir sınırlayıcı faktör olmaya devam etmektedir. Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Denemesi, hem geleneksel hem de intensif insülin tedavisi alanlarda şiddetli hipoglisemi ataklarının %40'ının esas olarak gece yarısı ile sabah 8:00 arasında bir zaman diliminde meydana geldiğini göstermiştir (213,214). Nokturnal hipogliseminin etiyojisi büyük ölçüde mevcut insülin preparatlarının normal fizyolojiyi taklit etmedeki yetersizliği ile ilişkilidir, özellikle de insülin gereksinimlerinin sıklıkla azaldığı, mevcut bazal insülin preparatlarının (NPH insülin veya Ultralente) kullanıldığı zamanlarda sıklığı artmaktadır (215). Ayrıca, gece hipoglisemisi sıklıkla asemptomatiktir (216,217) epizodların %67'ye kadar fark edilmez ve hipoglisemi farkında olmama (218–220) ve gündüz glisemik kontrolünün

bozulması (221) ile ilişkilendirilir. Ayrıca, son zamanlarda uykunun kendisinin hipoglisemiye yanıt olarak karşı düzenleyici hormon salgılanmasını bozduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, gece hipoglisemisinin önlenmesi zorunludur. Bu faktörlerin yanı sıra akşam saatlerinde yapılan egzersizin de gece hipoglisemisi üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. Egzersiz yoğunluğunun (222) insülin dozunun, diyetin (223–225) veya çeşitli egzersiz türlerinin uygulanma sırasının (226) manipüle edilmesi gibi egzersize bağlı hipoglisemiyle mücadele stratejileri ağırlıklı olarak sabah egzersizi önerilmesi olabilir (197–199). Bununla birlikte, birçok diyabetli okul veya sosyal nedenlerle akşamları egzersiz yapmayı tercih eder. Ancak akşamları egzersiz yapmak, özellikle gece olmak üzere düşük kan glukoz düzeylerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, egzersiz sonrası hipoglisemi riski (222,227) ile ilişkilidir. Bu nedenle çalışmaya dahil edilen olgular çalışma boyunca egzersiz yapmamışlardır.

Gece hipoglisemisinden korunmak için gece ara öğünü etkisini inceleyen sınırlı sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır ve genellikle 1-2 besin ögesini birbiriyle kıyaslamaktadır bu çalışma 4 farklı besin ögesinin etkisini incelemeye çalışan ilk çalışmadır. Klinik uygulamada gece hipoglisemisini önlemeye yönelik beslenme stratejileri düzenli olarak önerilmesine rağmen, yatmadan önce atıştırılacak bir öğünün yararlılığı ve optimal bileşimi için kanıta dayalı bir öneri yoktur (228). Çalışmalarda çığ mısır nişastası, beta gluklanla zenginleştirilmiş ara öğünler düşük ve yüksek yağlı ara öğünler gibi farklı kombinasyonlar denenmiştir.

Bazı çalışmalarda, çığ nişasta içeren yatmadan önce bir atıştırılacak, şiddetli gece hipoglisemi ataklarının sayısını azalttığı gösterilmiştir (10,229). Ancak çalışmalarda hasta sayısının oldukça az olması ve mısır nişastasının etkisini şekersiz plasebo ile karşılaştırılması çalışmanın zayıf yönüdür (230,231). Diğer araştırmacılar, diyabetli çocuk ve adolesanlarda mısır nişastası ilaveli önce atıştırılacakların gece hipoglisemi ataklarının sıklığı üzerinde önemli bir etkisini gözlemlememiştir (229,232).

Rami ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lifle zenginleştirilmiş bir yatmadan önce atıştırılacak tüketilmesinin, gece yarısından önce KŞ eğrisinin düzleşmesine neden olduğu, ancak gece yarısından sonraki hipoglisemiyi engelleyemediği gösterilmiştir

(231). Bu çalışmada da istatistik olarak anlamlı olmamasına rağmen ortalama süreler değerlendirildiğinde en uzun süre hipoglisemik zaman geçirilen ara öğün lifli öğün (KH+Lif) olmuştur.

Yağlı ara öğün ilişkili daha yavaş mide boşalması etkisiyle, yağdan zengin bir öğünde glikoz emiliminin gecikebileceği öne sürülmüştür (233). T1DM'li çocuk ve ergenler arasında yapılan çalışmada, Wilson ve ark. (9) yatmadan önce yüksek yağlı bir atıştırma (30 gr karbonhidrat, 2 gr protein ve 20 gr yağ) ile düşük yağlı bir atıştırma (30 gr karbonhidrat, 2.5 gr protein ve 1.3 gr yağ) karşılaştırdı. Gece hipoglisemi sıklığında fark gözlenmezken (gecelerin %19'una karşı %20'si, $p>0.05$). Ortalama gecelik interstisyel glukoz değeri, yüksek yağlı atıştırma 9.5 ± 2.6 'ya karşı 8.7 ± 2.5 mmol/l ile biraz daha yüksekti, $p<0.05$), ancak hiperglisemik olayların ortaya çıkmasında istatistik açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmada da istatistik olarak anlamlı bulunmasa da yağlı öğün için (KH+Yağ) hiperglisemide geçirilen süre daha uzun bulunmuştur.

6 SONUÇ

Bu çalışma Tip1 diyabet tanısı ile izlenen 12 diyabetli üzerinde yürütülmüştür. Farklı besin ögesi kompozisyonuna sahip gece ara öğünlerinin nokturnal hipoglisemi ve kan glukoz dalgalanmalarına etkisinin incelendiği çalışmanın sonuçları aşağıdaki şekildedir.

1. Çalışmada yer alan Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı ile izlenen 12 olgunun ortalama yaşları 12,8 yıl olup, 8'si erkek, 4'ü kızdır.
2. Çalışmada yer alan olguların ortalama diyabet süreleri 5,1 yıldır.
3. Olguların ortalama diyabet tanısı alma yaşı 9,5 tir.
4. Çalışmaya katılan olguların %33 ünün alilesinde Tip1 diyabet tanısı vardır ve T1DM tanısı olanların tamamının yakınlık derecesi kardeştir (p=0,067).
5. Çalışmaya dahil olan bütün olgular günlük 10 ya da daha fazla kez kan glukozlarını parmak ucundan kontrol etmektedirler.
6. Son 1 ay içinde kan glukozu izlemleri sırasında olguların %58,3 ü hipoglisemi ve %66,6'sı hiperglisemi tespit etmiştir.
7. Çalışmaya dahil edilen olguların tamamı 3 ana öğün tükettiğini belirtmiştir.
8. Olguların %66 sı zaman zaman ara öğünlerini atladığını belirtmiş ve en sık öğün atlama sebeplerini kan glukozu yüksekliği ve ihtiyaç duymama şeklinde tanımlamışlardır.
9. Olguların ortalama uyku süresi 7,5 saat olarak belirlenmiştir.
10. Çalışmaya dahil edilen bütün olguların hafif fiziksel aktiviteye sahip olduğu ve düzenli spor yapmadığı belirlenmiştir.
11. Literatürle uyumlu olarak bu çalışmaya dahil edilen olguların ortalama Z skoru değerleri -0.5 ± 0.66 SD olarak saptanmıştır
12. Erkek olguların günlük bolus insülin dozu 13 IU, kızlarınki 28,5 IU olarak saptanmış olup aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0,028).
13. Olguların bazal insülin oranları %47,6 ve bolus oranları %53,4 olarak saptanmıştır.

14. Çalışmada yer alan olgularda metabolik kontrol göstergesi olan HbA1c incelendiğinde, kızların HbA1c değeri %6,55 erkeklerin %7,15 olarak saptanmıştır(Tablolarda belirtilmemiştir).
15. Olguların ortalama HbA1c değeri 7,15 olarak saptanmıştır.
16. Çalışmaya katılan diyabetlilerin enerji alımları değerlendirildiğinde kızların enerji gereksinmelerinin %72,5 ini erkeklerin ise enerji gereksinmelerinin %67,1'ini karşıladıkları saptanmıştır.
17. Karbonhidrat alımları karşılaştırıldığında kızların KH gereksinmelerinin %85,4'ünü erkelerin ise KH gereksinmelerinin %116,4'ünü karşıladıkları tespit edilmiştir.
18. Diyabetlilerin protein alımları karşılaştırıldığında kızların protein gereksinmelerinin %142,6, erkelerin ise %110,1 ini karşıladıkları saptanmıştır.
19. Olguların lif alımları değerlendirildiğinde ortalama %73,4 ünü karşılayabildikleri saptanmıştır.
20. Olguların mikro besin ögesi alımları karşılaştırıldığında demir, kalsiyum ve potasyum gereksinmelerini karşılayamadıkları C vitamini ise karşılayabildikleri saptanmıştır.
21. Hedefte geçen süreler karşılaştırıldığında (TIR) standart KH, KH+Protein ve KH+Lif, KH+Yağ istatistiksel olarak benzer sonuçlar göstermiştir ve KH, KH+Proteinin TIR'si KH+Yağ, KH+Liften yüksektir.
22. Tüm öğünler hedefte geçen süreler açısından (TIR) değerlendirildiğinde 12 olgudan 7 (%58,3) tanesi için en yüksek TIR, KH+Protein içeren öğün olmuştur. KH içeren ara öğün 3 (%25) olgu için en yüksek TIR'a sahiptir. 2 olgu için Kh+Lif en yüksek TIR'a sahipken. Hiçbir olgu için KH+Yağ en iyi TIR değildir
23. KH + protein eğri altında kalan alan (AUC) değerleri istatistiksel olarak KH + yağ değerlerinden istatistiksel olarak düşüktür. Diğer ara öğünler için AUC değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
24. Olguların 5 (%41,6) tanesi için en düşük AUC KH+Protein içeren ara öğün olurken olgulardan 4 (%33,3) tanesi için en düşük AUC KH+Lif içeren ara öğün olmuştur. KH+Yağ içeren ara öğün 2 (%16,6)olgu için en düşük AUC'yi verirken 1(%8,3) olgu için en iyi AUC KH içeren ara öğünle sağlanmıştır

25. Ara öğünler değişkenlik katsayısı (%CV) açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.
26. %CV ler açısından ara öğünler için genel değerlendirme yapıldığında 5 (%41,6) olgu için en iyi öğün KH+Protein, 3 (%25) olgu için en iyi öğün KH+Yağ ve ikişer olgu (%16,6) için KH ve KH+Lif olmuştur
27. Öğünler için hiperglisemide geçen zamanlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da KH+yağ öğünü için hiperglisemide geçen süre diğer öğünlere göre daha yüksek saptanmıştır.
28. Ara öğünler için hipoglisemide geçen süreler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmasa da KH+lif öğünü için hipoglisemide geçen süre diğer öğünlerden daha yüksek saptanmıştır.

Tip 1 diyabet son yıllarda sıklığı giderek artan; çocukluk çağının en çok görülen kronik endokrin hastalığıdır. Komplikasyon riskleri tedavi maliyetleri açısından değerlendirildiğinde metabolik kontrolün iyileştirilmesi hem diyabetlinin sağlığı ve yaşam kalitesi hem de genel sağlık giderlerinin azaltılması açısından büyük önem kazanmaktadır. İyi kontrol edilmiş çocukluk çağı diyabeti, T1DM'lilerin yetişkin olduklarında da sağlıklı kalabilmeleri açısından çok önemlidir. İntensif insülin tedavisi, insülin pompa tedavisi ve gelişen teknolojiye rağmen dünya genelinde diyabet tedavisinde hala istenilen metabolik hedeflerine ulaşamamıştır. Ortalama HbA1c'nin yüksek saptanması; tedaviye uyumun zayıf olması, sağlık hizmetlerine ve teknolojiye erişimin eşit olmaması gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Metabolik kontrolün iyileştirilebilmesi için kontrol altına alınabilir faktörlerin mümkün olduğunca iyi kontrol edilmesi önemlidir. Kan glukozunun izlemi, bazal ve bolus insülin dozlarının doğru şekilde ayarlanması, beslenme tedavisinin planlanması ve izleminin yapılması, karbonhidrat sayımı yönteminin doğru uygulanması, egzersizin yaşama dahil edilmesi, ağırlık kontrolünün sağlanması, büyüme gelişmenin izlenmesi ve tedaviye uyumun artırılması önemlidir. Özellikle teknolojiye ulaşımın sınırlı olduğu ve sürekli glukoz izlem cihazlarının ve sensör destekli insülin pompalarının kullanılmadığı durumlarda, kan glukozunun ölçülemediği zaman diliminde hipoglisemilerin, hiperglisemilerin ve kan glukoz dalgalanmalarının en aza indirilebilmesi için gerekli müdahalelerin ve önlemlerin iyi planlanması önemlidir.

Gece boyunca kan glukozunun iyi gitmesi üç aylık metabolik kontrolün süre olarak değerlendirildiğinde ortalama olarak yaklaşık bir aylık zaman diliminin düzenlenebilmesi anlamına gelmektedir. Bu nedenle bireysel olarak değerlendirmeler yapılarak Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlar için kendilerine en uygun ara öğün seçeneklerinin ve alternatiflerinin oluşturulması glisemik kontrolün iyileştirilmesine yardımcı olabilir. Gece ara öğünü saatinde kan glukozu ölçümü ve genel glukoz seyrine göre bireyselleştirilmiş ara öğün seçeneklerin gece boyunca kan glukozuna etkilerini değerlendirebilmek ve diyabetli çocuk ve adolesanlar için sağlıklı ara öğün alternatifleri oluşturabilmek amacıyla iyi planlanmış uzun dönem glukoz profillerinin değerlendirildiği ve olgu sayısının yüksek olduğu randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7 KAYNAKLAR

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2019;157:107843. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
2. American Association of Diabetes. ADA standards of diabetes care 2021. 2021. p. S21–226.
3. Bao J, Gilbertson HR, Gray AR, Munns D, Howard G, Petocz P, et al. Improving the estimation of mealtime insulin dose in adults with type 1 diabetes: The Normal Insulin Demand for Dose Adjustment (NIDDA) study. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2146–51.
4. PE. C. Hypoglycemia in Diabetes: Pathophysiology, Prevalence, and Prevention. 2016. 236 p.
5. Rankin D, Cooke DD, Heller S, Elliott J, Amiel S, Lawton J. Experiences of using blood glucose targets when following an intensive insulin regimen: A qualitative longitudinal investigation involving patients with Type1 diabetes. *Diabet Med*. 2012;29(8):1079–84.
6. Woodward A, Weston P, Casson IF, Gill G V. Nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes - Frequency and predictive factors. *Qjm*. 2009;102(9):603–7.
7. Maahs DM, Calhoun P, Buckingham BA, Chase HP, Hramiak I, Lum J, et al. A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1885–91.
8. Medicine NEJ, Angeles L, Pediatrics J, Kunz PEL. United States Patent (19). 1997;(19).
9. Wilson D, Chase HP, Kollman C, Xing D, Caswell K, Tansey M, et al. Low-fat vs. high-fat bedtime snacks in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(4 PART 1):320–5.
10. Kaufman FR, Devgan S. Use of uncooked cornstarch to avert nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with type I diabetes. *J Diabetes Complications*. 1996;10(2):84–7.
11. Taslipinar A, Corakci A, Kaya A, Uysal AR. TURKDIAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2017 [Internet]. 2017. 148 p. Available from: http://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Diyabet_tani_ve_tedavi__kitabi.pdf
12. Hal C, Koyuno HAN, Tez S, Ve B, Prof MAN. Kisa Ve HizliEtkiliİnsülin KullananTip DiyabetlilerdeKarbonhidrat SaymYönteminin KanŞekeri Kisa Ve HizliEtkiliİnsülin KullananTip DiyabetlilerdeKarbonhidrat. 2013;
13. Gravells J. Book reviews 215. 2017;9781137587(1):215–7.
14. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MCB, Rahu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2016 [cited 2020 May 24];2016:1–9. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2016/7432797/>
15. Ulusal Çocuk Diyabet Grubu. Çocukluk Çağı Diyabeti Tanı ve Tedavi Rehberi. 2018.

16. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017;3:1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>
17. Of D, Mellitus D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(SUPPL.1):81–90.
18. Nur Lathifah. Hubungan Durasi Penyakit dan Kadar Gula Darah Dengan Keluhan Subyektif Penderita Diabetes Melitus. *J Berk Epidemiol* [Internet]. 2017;Volume 5 N(Mei 2017):231–9. Available from: <file:///C:/Users/HP/Downloads/4781-19432-2-PB.pdf>
19. 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(June):7–19.
20. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(SUPPL. 12):3–12.
21. Brown CE, Badie B, Barish ME, Weng L, Julie R, Chang W, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology: Clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan-2015. *Endocr Pract*. 2016;21(Suppl. 1):1–87.
22. Yuen L, Saeedi P, Riaz M, Karuranga S, Divakar H, Levitt N, et al. Projections of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy in 2019 and beyond: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2019;157:107841. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107841>
23. Poyrazoğlu Ş, Bundak R, Abalı ZY, Önal H, Sarıkaya S, Akgün A, et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children Aged Below 18 Years during 2013-2015 in Northwest Turkey. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(4):336–42.
24. Aras B, Akın A, Yıldırım R, Unal E, Haspolat YK. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuklarda Tanı Anındaki Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Derg* [Internet]. 2019 Mar 2 [cited 2020 May 25];46(1):11–7. Available from: <http://dergipark.gov.tr/doi/10.5798/dicletip.534811>
25. Didin M, Kaba S, Aslan O, Karaman S. Tip 1 Diyabet Mellitus Olgular ı n ı n De ğ erlendirilmesi. 2017;24(2):85–90.
26. Lyons SK, Libman IM, Sperling MA. Diabetes in the adolescent: Transitional issues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4639–45.
27. 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;19:20–7.
28. Harjutsalo V, Lammi N, Karvonen M, Groop PH. Age at onset of type 1 diabetes in parents and recurrence risk in offspring. *Diabetes*. 2010;59(1):210–4.
29. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect*. 2018;7(1):R38–46.

30. Stancu A. Practical Endocrinology and Diabetes in Children, 4th edition. Acta Endocrinol. 2019;15(2):282–3.
31. Redondo MJ, Steck AK, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(3):346–53.
32. Koopmans R. Book review. *Eur J Intern Med*. 2008;19(4):307.
33. Dahlquist GG, Patterson CC, Soltesz G. Perinatal Risk Factors for Childhood. *Diabetes Care*. 1999;22(10):1698–702.
34. Sioofy-Khojine AB, Lehtonen J, Nurminen N, Laitinen OH, Oikarinen S, Huhtala H, et al. Coxsackievirus B1 infections are associated with the initiation of insulin-driven autoimmunity that progresses to type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2018;61(5):1193–202.
35. Kliegman Bergman. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2016. 2760 p.
36. Yeung WCG, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *Bmj*. 2011;342(7794):421.
37. Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, Tinahones FJ, Cardona F, Soriguer F, et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: A case-control study. *BMC Med* [Internet]. 2013;11(1):46. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/46>
38. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes—early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2020;8(3):226–38. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30412-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30412-7)
39. Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E, Ylönen K, Räsänen L, Aro A, et al. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. *Diabetologia*. 1994;37(4):381–7.
40. Lamb MM, Simpson MD, Seifert J, Scott FW, Rewers M, Norris JM. The Association between IgG4 Antibodies to Dietary Factors, Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *PLoS One*. 2013;8(2):1–7.
41. Simmons K, Michels AW. Lessons from type 1 diabetes for understanding natural history and prevention of autoimmune disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(4):797–811.
42. Rewers M, Davis B, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Marian HHS Public Access*. 2016;387(10035):2340–2348.
43. Kahanovitz L, Sluss PM, Russell SJ. Type 1 diabetes—a clinical perspective. *Point Care*. 2017;16(1):37–40.
44. ABACI A, BÖBER E, BÜYÜKGEBİZ A. Tip 1 Diyabetin Uzun Dönem İzlemi. *Güncel Pediatr* [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2020 May 26];6(1):111–8. Available from: <https://dergipark.org.tr/pub/pediatri/issue/51271/667298>
45. Hasanbegovic S, Hasanbegovic E. Metabolic control of type 1 diabetes in children treated with insulin pump therapy. *Bosn J Basic Med Sci*. 2009;9(2):120–4.
46. O'connor. 乳鼠心肌提取. *HHS Public Access. Physiol Behav*. 2016;176(1):139–48.

47. Johnson SR, Cooper MN, Davis EA, Jones TW. Hypoglycaemia, fear of hypoglycaemia and quality of life in children with Type 1 diabetes and their parents. *Diabet Med.* 2013;30(9):1126–31.
48. 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(October):178–92.
49. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği İZLEM KILAVUZU-2019 [Internet]. 2019. 15 p. Available from: 6. BASKI
50. Hawkes CP, De Leon DD, Rickels MR. Novel Preparations of Glucagon for the Prevention and Treatment of Hypoglycemia. *Curr Diab Rep.* 2019;19(10).
51. Cherubini V, Rabbone I, Lombardo F, Mossetto G, Orsini Federici M, Nicolucci A. Incidence of severe hypoglycemia and possible associated factors in pediatric patients with type 1 diabetes in the real-life, post-Diabetes Control and Complications Trial setting: A systematic review. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(6):678–92.
52. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(October):155–77.
53. Marcovecchio ML, Dalton RN, Daneman D, Deanfield J, Jones TW, Neil HAW, et al. A new strategy for vascular complications in young people with type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019;15(7):429–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-019-0198-2>
54. 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.
55. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJG, Chalmers J, Lambers Heerspink HJ, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: A meta-analysis. *Lancet.* 2012;380(9854):1662–73.
56. Jaiswal M, Lauer A, Martin CL, Bell RA, Divers J, Dabelea D, et al. Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes from the SEARCH for diabetes in youth follow-up cohort: A pilot study. *Diabetes Care.* 2013;36(12):3903–8.
57. Kallinikou D, Soldatou A, Tsentidis C, Louraki M, Kanaka-Gantenbein C, Kanavakis E, et al. Diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Diagnosis, pathogenesis, and associated genetic markers. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(7):1–14.
58. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2(March).
59. Hietala K, Harjutsalo V, Forsblom C, Summanen P, Groop PH. Age at onset and the risk of proliferative retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1315–9.
60. Cass HG, Benitez-Aguirre PZ, Donaghue KC. Prevention and management of diabetic retinopathy in young persons with Type 1 diabetes. *Diabetes Manag.* 2012;2(6):559–69.

61. 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):2026–44.
62. Margeirsdottir HD, Larsen JR, Brunborg C, Øverby NC, Dahl-Jørgensen K. High prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes: A population-based study. *Diabetologia*. 2008;51(4):554–61.
63. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(6):760–5.
64. 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. *J Pediatr*. 2010;156(2):237–41.
65. Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Haussen KF, Dahl-Jørgensen K. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes*. 2002;51(8):2637–41.
66. 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.
67. Benitez-Aguirre P, Craig ME, Cass HG, Sugden CJ, Jenkins AJ, Wang JJ, et al. Sex differences in retinal microvasculature through puberty in type 1 diabetes: Are girls at greater risk of diabetic microvascular complications? *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2014;56(1):571–7.
68. 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(October):262–74.
69. Migdalis I, Czupryniak L, Lalic N, Leslie RD, Papanas N, Valensi P. Diabetic Microvascular Complications. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:4–6.
70. Pendsey SP. Understanding diabetic foot. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2010;30(2):75–9.
71. Codner E, Acerini CL, Craig ME, Hofer SE, Maahs DM. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: What is new in diabetes care? *Pediatr Diabetes*. 2018;19(August):5–6.
72. Köksal G. ÖH. Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi. 2019. 281–311 p.
73. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10138):2449–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)
74. Chehregosha H, Khamseh ME, Malek M, Hosseinpanah F, Ismail-Beigi F. A View Beyond HbA1c: Role of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Ther* [Internet]. 2019;10(3):853–63. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0619-1>
75. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1473–8.
76. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Review Glycaemic variability in diabetes : clinical and therapeutic implications. *LANCET Diabetes Endocrinol*. 2018;8587(18).

77. Tay J, Thompson CH, Brinkworth GD. Glycemic Variability: Assessing Glycemia Differently and the Implications for Dietary Management of Diabetes. 2015;(April):1–36.
78. Mantzorou M, Koutelidakis A, Theocharis S, Giaginis C. Clinical Value of Nutritional Status in Cancer: What is its Impact and how it Affects Disease Progression and Prognosis? *Nutr Cancer* [Internet]. 2017;69(8):1151–76. Available from: <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1367947>
79. Bohn B, Karges B, Vogel C, Otto KP, Marg W, Hofer SE, et al. 20 Years of pediatric benchmarking in Germany and Austria: Age-dependent analysis of longitudinal follow-up in 63,967 children and adolescents with type 1 diabetes. *PLoS One*. 2016;11(8):1–11.
80. JOHNSON S. Retinopathy and nephropathy in diabetes mellitus: comparison of the effects of two forms of treatment. *Diabetes*. 1960;9:1–8.
81. 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(March):115–35.
82. Ito H, Kanatsuka A. Continuous subcutaneous insulin infusion. *Nippon rinsho Japanese J Clin Med*. 1997;55 Suppl:267–72.
83. Maahs DM, Horton LA, Chase HP. The use of insulin pumps in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(SUPPL. 1).
84. Zhong A, Choudhary P, McMahon C, Agrawal P, Welsh JB, Cordero TL, et al. Effectiveness of Automated Insulin Management Features of the MiniMed® 640G Sensor-Augmented Insulin Pump. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(10):657–63.
85. Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2018;61(3):539–50.
86. Targets G. Glycemic targets. *Diabetes Care*. 2017;40(January):S48–56.
87. IJsselmuiden CB, Faden RR. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org on January 31, 2011. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1992 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. 1992;326.
88. REICHARD P, BERGLUND B, BRITZ A, CARSI, NILSSON BY, ROSENQVIST U. Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) after 5 years. *J Intern Med*. 1991;230(2):101–8.
89. 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.
90. Levine B, Anderson BJ, D P, Butler DA, Antisdel JE, D P, et al. Predictors of glycemic control and short-term adverse outcomes in youth with type 1 diabetes. 2001;197–203.

91. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation : Recommendations From the International Consensus on Time in Range. 2019;42(August):1593–603.
92. Desalvo DJ, Miller KM, Hermann JM, Maahs DM, Hofer SE, Clements MA, et al. Continuous glucose monitoring and glycemic control among youth with type 1 diabetes : International comparison from the T1D Exchange and DPV Initiative. 2018;(June):1271–5.
93. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, de Bock M, Forlenza G, Roman R, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(October):302–25.
94. Cengiz E. Analysis of a remote system to closely monitor glycemia and insulin pump delivery - Is this the beginning of a wireless transformation in diabetes management? *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(2):362–4.
95. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(11):787–94.
96. Fonseca VA, Grunberger G, Anhalt H, Bailey TS, Blevins T, Garg SK, et al. Continuous glucose monitoring: A consensus conference of the American association of clinical endocrinologists and American College of endocrinology. *Endocr Pract*. 2016;22(8):1008–21.
97. Greven WL, Hoeks LBEA, de Valk H. Continuous glucose monitoring systems for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9).
98. Beck RW. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1378–83.
99. Mauras N, Beck R, Xing D, Ruedy K, Buckingham B, Tansey MJ, et al. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 years. *Diabetes Care*. 2012;35(2):204–10.
100. Phillip M, Bergenstal RM, Close KL, Danne T, Garg SK, Heinemann L, et al. The Digital/Virtual Diabetes Clinic: The Future Is Now-Recommendations from an International Panel on Diabetes Digital Technologies Introduction. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(2):146–54.
101. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):377–90.
102. Soyuer F, Saraç H. Diabetic children and exercise. *Duzce Med J*. 2014;16(1):66–9.
103. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1433–8.
104. Sandoval DA, Aftab Guy DL, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Acute, same-day effects of antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2006;290(6):1761–9.

105. Zaharieva DP, McGaugh S, Davis EA, Riddell MC. Advances in Exercise, Physical Activity, and Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(S1):S109–18.
106. 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(October):136–54.
107. Smart CE, Annan F, Bruno LPC, Higgins LA, Acerini CL. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2014;15(SUPPL.20):135–53.
108. Özel H. Tip 1 Diabetes Mellitus ve Beslenme. *Diyabet ve Obezite [Internet].* 2009;(2):1–7. Available from: http://www.teb.org.tr/images/upld2/ecza_akademi/makale/20110113042618diabetes_mellitus.pdf
109. Özer E. Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisinin Uygulanması ve Diyetisyenin Sorumlulukları. *J Nutr Diet.* 2019;47(2):5–14.
110. Becker W, Lyhne N, Pedersen AN, Aro A, Fogelholm M, Phórsdóttir I, et al. Nordic nutrition recommendations 2004 - Integrating nutrition and physical activity. Vol. 48, *Scandinavian Journal of Nutrition/Naringsforskning.* 2004. 178–187 p.
111. Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc [Internet].* 2010;110(12):1852–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2010.09.014>
112. Mj R, Pillay K, C DB, Me C, Acerini CC, Beaufort C De, et al. Pediatric Diabetes ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium Assessment and monitoring of glycaemic control in children and adolescents with diabetes. 2014;15:102–14.
113. Fao J, Consultation UNUE. Human energy requirements. 2001;0.
114. Newfield RS, Cohen D, Capparelli E V., 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.
115. Davis NL, Bursell JDH, Evans WD, Warner JT, Gregory JW. Body composition in children with type 1 diabetes in the first year after diagnosis: Relationship to glycaemic control and cardiovascular risk. *Arch Dis Child.* 2012;97(4):312–5.
116. Australian Pediatric Endocrine Group-Australian Diabetes Society, Craig ME, Twigg SM, Donaghue KC, Cheung NW, Cameron FJ, et al. National evidence-based clinical care guidelines for type 1 diabetes in children, adolescents and adults. *Diabetes [Internet].* 2011;1–276. Available from: <https://d192ha6kdpe15x.cloudfront.net/apeg/assets/uploads/2015/11/Type1guidelines14Nov-2011.pdf> <http://www.apeg.org.au/Portals/0/guidelines1.pdf>
117. Cheng AYY. Introduction. *Can J Diabetes.* 2013;37(SUPPL.1):1–3.
118. 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):e1–23.
119. Øverby NC, Flaaten V, Veierød MB, Bergstad I, Margeirsdóttir HD, Dahl-Jørgensen K, et al. Children and adolescents with type 1 diabetes eat a more atherosclerosis-prone diet than healthy control subjects. *Diabetologia.* 2007;50(2):307–16.

120. Shaw V. *Clinical Paediatric Dietetics: Fourth Edition*. Clinical Paediatric Dietetics: Fourth Edition. 2014. 1–844 p.
121. 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.
122. Gever LN. Correction: the role of the ketogenic diet in children with intractable seizures. *Ann Pharmacother*. 1998;32(12):1373.
123. Ranjan A, Schmidt S, Damm-Frydenberg C, Steineck I, Clausen TR, Holst JJ, et al. Low-carbohydrate diet impairs the effect of glucagon in the treatment of insulin-induced mild hypoglycemia: A randomized crossover study. *Diabetes Care*. 2017;40(1):132–5.
124. Katz ML, Mehta S, Nansel T, Quinn H, Lipsky LM, Laffel LMB. Associations of nutrient intake with glycemic control in youth with type 1 diabetes: Differences by insulin regimen. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(8):512–8.
125. Nansel TR, Lipsky LM, Liu A. Greater diet quality is associated with more optimal glycemic control in a longitudinal study of youth with type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(1):81–7.
126. Paterson MA, Smart CEM, Lopez PE, Howley P, McElduff P, Attia J, et al. Increasing the protein quantity in a meal results in dose-dependent effects on postprandial glucose levels in individuals with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2017;34(6):851–4.
127. Øverby NC, Margeirsdottir HD, Brunborg C, Andersen LF, Dahl-Jørgensen K. The influence of dietary intake and meal pattern on blood glucose control in children and adolescents using intensive insulin treatment. *Diabetologia*. 2007;50(10):2044–51.
128. 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(SUPPL.1):120–43.
129. 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. Vol. 101, *Journal of the American Dietetic Association*. 2001. p. 1202–5.
130. Gortmaker SL, Ph D, Osganian SK, Sc D. Nihms415942. 2013;367(15):1407–16.
131. Chiavaroli L, Ha V, De Souza RJ, Kendall CW, Sievenpiper JL. Fructose in obesity and cognitive decline: Is it the fructose or the excess energy? *Nutr J*. 2014;13(1):2–4.
132. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008;31(SUPPL. 1).
133. Khan TA, Sievenpiper JL. Controversies about sugars: results from systematic reviews and meta-analyses on obesity, cardiometabolic disease and diabetes. *Eur J Nutr*. 2016;55(s2):25–43.
134. Øverby NC, Margeirsdottir HD, Brunborg C, Dahl-Jørgensen K, Andersen LF, Bjerknes R, et al. Sweets, snacking habits, and skipping meals in children and adolescents on intensive insulin treatment. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(4 PART 2):393–400.
135. Williams CL. Dietary fiber in childhood. *J Pediatr*. 2006;149(5 SUPPL.).

136. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: A systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care*. 2012;35(2):434–45.
137. Ye EQ, Chacko SA, Chou EL, Kugizaki M, Liu S. Greater Whole-Grain Intake Is Associated with Lower Risk of Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease, and Weight Gain. *J Nutr*. 2012;142(7):1304–13.
138. Richter M, Baerlocher K, Bauer JM, Elmadfa I, Heseker H, Leschik-Bonnet E, et al. Revised Reference Values for the Intake of Protein. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(3):242–50.
139. Gopalan HS, Misra A, Jayawardena R. Nutrition and diabetes in South Asia. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2018;72(9):1267–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-018-0219-6>
140. López-Sobaler AM, Aparicio A, Rubio J, Marcos V, Sanchidrián R, Santos S, et al. Adequacy of usual macronutrient intake and macronutrient distribution in children and adolescents in Spain: A National Dietary Survey on the Child and Adolescent Population, ENALIA 2013–2014. *Eur J Nutr* [Internet]. 2019;58(2):705–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-018-1676-3>
141. NHMRC. Australian Dietary Guidelines - Educator Guide [Internet]. Eat For Health Educator Guide. 2013. 1–67 p. Available from: www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications/n55b1864965800%0A1864965797
142. Cadario F, Prodam F, Pasqualicchio S, Bellone S, Bonsignori I, Demarchi I, et al. Lipid profile and nutritional intake in children and adolescents with Type 1 diabetes improve after a structured dietician training to a Mediterranean-style diet. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(2):160–8.
143. García A, Moscardó V, Ramos-Prol A, Díaz J, Boronat M, Bondia J, et al. Effect of meal composition and alcohol consumption on postprandial glucose concentration in subjects with type 1 diabetes: a randomized crossover trial. *BMJ open diabetes Res care*. 2021;9(1):1–8.
144. Turner BC, Jenkins E, Kerr D, Sherwin RS, Cavan DA. The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(11):1888–93.
145. Bertachi A, Viñals C, Biagi L, Contreras I, Vehí J, Conget I, et al. Prediction of nocturnal hypoglycemia in adults with type 1 diabetes under multiple daily injections using continuous glucose monitoring and physical activity monitor. *Sensors (Switzerland)*. 2020;20(6):1–11.
146. Roberts AJ, Law JR, Suerken CK, Reboussin BA, Lawrence JM, Taplin CE, et al. Alcohol consumption patterns in young adults with type 1 diabetes: The SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;159:107980. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107980>
147. Hogendorf AM, Fendler W, Sierosławski J, Bobeff K, Węgrewicz K, Malewska KI, et al. Alcohol and cigarette use among adolescents with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr*. 2017;176(6):713–22.
148. van de Wiel A. Diabetes mellitus ad alcohol. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(4):263–7.
149. McKean PB. Chemistry and children's literature: Johnny Castleseed. *J Chem Educ*. 2009;86(5):548–9.
150. Szymowska A. Impact of insulins glulisine and aspart on postprandial glycemia after a high-glycemic index meal in children with type 1 diabetes. 2014;

151. Tascini G, Berioli MG, Cerquiglioni L, Santi E, Mancini G, Rogari F, et al. Carbohydrate counting in children and adolescents with type 1 diabetes. *Nutrients*. 2018;10(1):1–11.
152. Gupta L, Khandelwal D, Kalra S. PRIMARY CARE DIABETES Applied carbohydrate counting. 2017;6(9):1456–7.
153. 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 Technol Ther*. 2012;14(1):16–22.
154. Smart CEM, 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.
155. Baechle C, Hoyer A, Castillo-reinado K, Stahl-pehe A, Kuss O, Holl RW, et al. Eating Frequency and Carbohydrate Intake in Adolescents with Type 1 Diabetes Differ from Those in Their Peers and are Associated with Glycemic Control.
156. Smart CEM, King BR, Lopez PE. Insulin Dosing for Fat and Protein: Is it Time? 2020;43(January):2019–21.
157. Rodbard D. Optimizing the Estimation of Carbohydrate-to-Insulin Ratio and Correction Factor. 2018;20(2):94–7.
158. Beslenme Bilgi Sistemi - BeBiS, Versiyon 7.2. 2017.
159. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2006;95(2):194–8.
160. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2006;95(12):1635–41.
161. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Cocuk Sagligi ve Hast Derg*. 2008;51(1):1–14.
162. Pekcan G. BA. Diyet El Kitabı. Hatipoğlu Yayınevi; 2011. 65–116 p.
163. Andreacchi AT, Griffith LE, Guindon GE, Mayhew A, Bassim C, Pigeys M, et al. Body mass index, waist circumference, waist-to-hip ratio, and body fat in relation to health care use in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Int J Obes*. 2021;45(3):666–76.
164. World Health Organisation (WHO). WHO | Waist Circumference and Waist–Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 8–11 December 2008. 2008;(December):8–11.
165. Health TCM of. Turkish Dietary Guideline. Vol. 2015, Tuber. 2016. 127–131 p.
166. Welsh JB, Kaufman FR, Lee SW. Accuracy of the Sof-sensor glucose sensor with the iPro calibration algorithm. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(2):475–6.
167. Toosi K. 基因的改变 NIH Public Access. *Bone* [Internet]. 2014;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
168. Al-Agha A, Ocheltree A, Hakeem A. Metabolic control in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus at King Abdul-Aziz university hospital. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(4):202–7.

169. ACAR S, PAKETÇİ A, GÖREN Y, ÇATLI G, ANIK A, TUHAN H, et al. Evaluation of Demographic, Clinical and Laboratory Features of Cases with Type 1 Diabetes Mellitus at Diagnosis. *Turkish J Pediatr Dis.* 2017;173–9.
170. Demir K, Büyükinan M, Dizdärer C, Şimşek D, Özen S, Asar G, et al. Tip 1 diyabetli çocuklarda tanıda diyabetik ketoasidoz sıklığı ve ilişkili faktörler. 2020;52–5.
171. Silink M. Childhood diabetes: A global perspective. *Horm Res.* 2002;57(SUPPL. 1):1–5.
172. Mayer-Davis EJ, Bell RA, Dabelea D, D'Agostino R, Imperatore G, Lawrence JM, et al. The many faces of diabetes in American youth: Type 1 and type 2 diabetes in five race and ethnic populations: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care.* 2009;32(SUPPL. 2):10–2.
173. AYDIN H, ANDIRAN N, BULUŞ D, YAĞLI E. Clinical, Laboratory, Sociocultural and Demographic Features of the Type 1 Diabetes Mellitus Patients. *Turkish J Pediatr Dis.* 2016;
174. Tirma ARAŞ, Kin ETAŞ, Rul SEĞ. İ nsüline Ba ğ ı ml ı Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojik Özellikleri. 2007;21(2):75–9.
175. Heinemann L, Freckmann G. CGM versus FGM; or, continuous glucose monitoring is not flash glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(5):947–50.
176. Hoss U, Budiman ES. Factory-calibrated continuous glucose sensors: The science behind the technology. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(S2):S44–50.
177. Wagner JA, Petry NM, Weyman K, Tichy E, Cengiz E, Zajac K, et al. Glucose management for rewards: A randomized trial to improve glucose monitoring and associated self-management behaviors in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(7):997–1006.
178. Bryden K, Peveler R, Dunger D, Neil A, Mayou R. Poor prognosis of young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;26(February):1052–7.
179. Lachin JM, Orchard TJ, Nathan DM. Update on cardiovascular outcomes at 30 years of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care.* 2014;37(1):39–43.
180. Wisting L, Reas DL, Bang L, Skrivarhaug T, Dahl-Jørgensen K, Rø Ø. Eating patterns in adolescents with type 1 diabetes: Associations with metabolic control, insulin omission, and eating disorder pathology. *Appetite* [Internet]. 2017;114:226–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2017.03.035>
181. Delahanty L. The Role of Diet Behaviors in. *Diabetes Care.* 1993;16(11):1453–8.
182. Schübert H, Müller UA, Kramer G, Müller N, Heller T, Kloos C, et al. Snacking is Common in People with Diabetes Type 1 and Type 2 with Insulin Therapy and Is Not Associated with Metabolic Control or Quality of Life. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(7):461–7.
183. Monzon A, McDonough R, Meltzer LJ, Patton SR. Sleep and type 1 diabetes in children and adolescents: Proposed theoretical model and clinical implications. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(1):78–85.
184. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2010;11(2):114–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2762>

185. Gais S, Lucas B, Born J. Sleep after learning aids memory recall. *Learn Mem.* 2006;13(3):259–62.
186. Paruthi S, Brooks LJ, Ambrosio CD, Hall WA, Kotagal S, Lloyd RM, et al. Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(11):1553–61.
187. Matricciani L, Olds T, Petkov J. In search of lost sleep: Secular trends in the sleep time of school-aged children and adolescents. *Sleep Med Rev [Internet].* 2012;16(3):203–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2011.03.005>
188. Gradisar M, Gardner G, Dohnt H. Recent worldwide sleep patterns and problems during adolescence: A review and meta-analysis of age, region, and sleep. *Sleep Med [Internet].* 2011;12(2):110–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2010.11.008>
189. Owens J. Classification and Epidemiology of Childhood Sleep Disorders. *Prim Care - Clin Off Pract.* 2008;35(3):533–46.
190. Reutrakul S, Thakkinstian A, Anothaisintawee T, Chontong S, Borel AL, Perfect MM, et al. Sleep characteristics in type 1 diabetes and associations with glycemic control: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med [Internet].* 2016;23:26–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2016.03.019>
191. Mählmann L, Gerber M, Furlano RI, Legeret C, Kalak N, Holsboer-Trachsler E, et al. Impaired objective and subjective sleep in children and adolescents with inflammatory bowel disease compared to healthy controls. *Sleep Med [Internet].* 2017;39:25–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.08.015>
192. Aljawarneh YM, Wardell DW, Wood GL, Rozmus CL. A Systematic Review of Physical Activity and Exercise on Physiological and Biochemical Outcomes in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *J Nurs Scholarsh.* 2019;51(3):337–45.
193. De Keukelaere M, Fieuws S, Reynaert N, Vandoorne E, Kerckhove K Vande, Asscherickx W, et al. Evolution of body mass index in children with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr.* 2018;177(11):1661–6.
194. Köken ÖY, Kara C, Yılmaz GC, Aydın HM. Prevalence of obesity and metabolic syndrome in children with type 1 diabetes: A comparative assessment based on criteria established by the international diabetes federation, world health organisation and national cholesterol education program. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(1):55–62.
195. Mackey ER, O’Brecht L, Holmes CS, Jacobs M, Streisand R. Teens with Type 1 Diabetes: How Does Their Nutrition Measure Up? *J Diabetes Res.* 2018;2018.
196. Polsky S, Ellis SL. Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22(4):277–82.
197. Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes -causes, effects and coping strategies. *Diabetes, Obes Metab.* 2007;9(6):799–812.
198. Liu HY, 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.

199. 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.
200. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2010;27(4):398–404.
201. 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;2017:1–9.
202. 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).
203. Galli-Tsinopoulou A, Grammatikopoulou MG, Stylianou C, Kokka P, Emmanouilidou E. A preliminary case-control study on nutritional status, body composition, and glycemic control of Greek children and adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes.* 2009;1(1):36–42.
204. Wherrett DK, Ho J, Huot C, Legault L, Nakhla M, Rosolowsky E. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. *Can J Diabetes* [Internet]. 2018;42:S234–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.036>
205. Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K, Brown MM. Dietary fiber and risk of coronary heart disease. *Evidence-Based Eye Care.* 2004;5(4):226–7.
206. 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 Res Clin Pract* [Internet]. 2018;141:217–28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.011>
207. 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* [Internet]. 2017;117(10):1659–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jand.2017.03.022>
208. Hoelscher DM, Kirk S, Ritchie L, Cunningham-Sabo L. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the Prevention and Treatment of Pediatric Overweight and Obesity. *J Acad Nutr Diet* [Internet]. 2013;113(10):1375–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jand.2013.08.004>
209. 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.
210. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med.* 1991;90(1):450–9.
211. Heller S. Sudden death and hypoglycemia. *Diabet Hypoglycemia* [Internet]. 2008;1(2):2–7. Available from: <http://www.hypodiab.com/article.aspx?volumeID=1&issueID=7&articleID=20>
212. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Gallen G, Pender S, Brackenridge A, et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(12):4160–2.

213. Of THE JOURNAL. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr*. 1994;125(2):177–88.
214. Rybicka M, Krysiak R, Okopień B. The dawn phenomenon and the Somogyi effect - Two phenomena of morning hyperglycaemia. *Endokrynol Pol*. 2011;62(3):276–83.
215. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Vincenzo A Di, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes*. 2000;49(12):2142–8.
216. Berard LD, Siemens R, Woo V. Monitoring Glycemic Control Diabetes: Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes [Internet]*. 2018;42:47–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.007>
217. Vervoort G, Goldschmidt HMG, Van Doorn LG. Nocturnal blood glucose profiles in patients with Type 1 diabetes mellitus on multiple (≤ 4) daily insulin injection regimens. *Diabet Med*. 1996;13(9):794–9.
218. Cryer P, Heller S. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes*. 1991;40(2):223–6.
219. Cryer PE, Arbelaez AM. Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *Contemp Endocrinol*. 2018;183–99.
220. Lingenfelter T, Buettner UW, Plonz C, Steffen J, Eggstein M, Jakober B. Hormonal Counterregulation, Symptom Awareness, and Neurophysiological Function in Type 1 Diabetes During Insulin-induced Hypoglycaemia. *Diabet Med*. 1992;9(6):528–35.
221. Bolli GB, Perriello G, Fanelli CG, De Feo P. Nocturnal blood glucose control in type I diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993;16(3 SUPPL. 3):71–89.
222. Davey RJ, Bussau VA, Paramalingam N, Ferreira LD, Lim EM, Davis EA, et al. A 10-s sprint performed after moderate-intensity exercise neither increases nor decreases the glucose requirement to prevent late-onset hypoglycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4163–5.
223. West DJ, Morton RD, Bain SC, Stephens JW, Bracken RM. Blood glucose responses to reductions in pre-exercise rapid-acting insulin for 24 h after running in individuals with type 1 diabetes. *J Sports Sci*. 2010;28(7):781–8.
224. Campbell MD, Walker M, Trenell MI, Jakovljevic DG, Stevenson EJ, Bracken RM, et al. Large pre-and postexercise rapid-acting insulin reductions preserve glycemia and prevent early- but not late-onset hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2217–24.
225. West DJ, Stephens JW, Bain SC, Kilduff LP, Luzio S, Still R, et al. A combined insulin reduction and carbohydrate feeding strategy 30 min before running best preserves blood glucose concentration after exercise through improved fuel oxidation in type 1 diabetes mellitus. *J Sports Sci*. 2011;29(3):279–89.

226. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC, Balaa N, Malcolm J, et al. Resistance versus aerobic exercise. *Diabetes Care*. 2013;36(3):537–42.
227. McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N, Davey RJ, Youngs LM, Davis EA, et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):963–8.
228. Desjardins K, Brazeau AS, Strychar I, Rabasa-Lhoret R. Are bedtime nutritional strategies effective in preventing nocturnal hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes? *Diabetes, Obes Metab*. 2014;16(7):577–87.
229. Detlofson I, Kroon M, Åman J. Oral bedtime cornstarch supplementation reduces the risk for nocturnal hypoglycaemia in young children with type 1 diabetes. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 1999;88(6):595–7.
230. Axelsen M, Wesslau C, Lönnroth P, Arvidsson Lenner R, Smith U. Bedtime uncooked cornstarch supplement prevents nocturnal hypoglycaemia in intensively treated type 1 diabetes subjects. *J Intern Med*. 1999;245(3):229–36.
231. Rami B, Zidek T, Schober E. Influence of a β -glucan-enriched bedtime snack on nocturnal blood glucose levels in diabetic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32(1):34–6.
232. Kaufman FR, Halvorson M, Kaufman ND. A randomized, blinded trial of uncooked cornstarch to diminish nocturnal hypoglycemia at Diabetes Camp. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;30(3):205–9.
233. Lodefalk M, Åman 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.

8 EKLER

EK 1. Besin Tüketim Kayıt Formu

Öğün	Açlık Şkeri	İnsülin Dozu	Tüketilen Besinler	Miktar GR	KH Ölçüsü	Tokluk Şkeri
Kahvaltı						
Ara						
Öğle						
Ara						
Akşam						
Ara						

EK 1. Besin Tüketim Kayıt Formu (devam)

Fiziksel Aktivite Kaydı

Aktivite Türü	Aktivite Faktörü	Süre		Toplam	
		Saat.	Dakika	Süre	SürexA.F
Dinlenme Uyku, uzanma	1.0				
Çok Hafif Aktivite Oturarak çalışma, boya, laboratuvar, dikiş, örgü, ütü, yemek yapma, masa başı oyun, müzik aleti çalma, TV seyretme	1.5				
Hafif Aktivite Yavaş yürüme, lokanta işleri, ev temizliği, çocuk bakımı, masa tenisi	2.5				
Orta Aktivite Hızlı yürüme, tarla işleri, yük taşıma, bisiklete binme, kayak, tenis, dans	5.0				
Ağır Aktivite Yokuş yukarı yük taşıma, tırmanma, elle yorucu kazma işi, inşaat işçiliği, basketbol, futbol gibi sporlar	7.0				

EK 2. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Çocuk Rıza Formu

Sevgili Kardeşim,

Benim adım Uzm. Dyt. Didem GÜNEŞ kan şekerlerinin özellikle geceleri daha iyi gitmesi için bir araştırma yapıyoruz

Araştırmayı ben, Uzm. Dr. Hande TURAN ve başka bazı doktorlar birlikte yapıyoruz. Bu araştırmaya katılacak olursan sana bir şeker ölçüm cihazı takacağız. Cihazı takarken canın biraz acıyabilir ama çabuk geçecektir. Evde yemeklerini normal şekilde yemeye, insülinlerini yapmaya ve kan şekerini ölçmeye her zaman yaptığın gibi devam edeceksin. Sadece gece ara öğünün için benim sana hazırladığım güzel ara öğünleri yemelisin. Bunun dışında bir değişiklik olmayacak.

Bu araştırmanın sonuçları senin diyabetli çocuklar için yararlı bilgiler sağlayacaktır. Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz ama senin adını söylemeyeceğiz.

Bu araştırmaya katılıp katılmamak için 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. Önce katılmayı kabul etsen bile sonradan vazgeçebilirsin, bu tamamen sana bağlı. Kabul etmediğin durumda da doktorlar muayene ve diğer işlemlerde sana önceden olduğu gibi iyi davranır, önceye göre farklılık olmaz.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğin zaman bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim bu kağıtta yazıyor. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan aşağıya lütfen adını ve soyadını yaz ve imzayı at. İmzaladıktan sonra sana ve ailene bu formun bir kopyası verilecektir.

Çocuğun adı, soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı, soyadı:

Tarih:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı, soyadı, ünvanı: Uzm. Dyt. Didem GÜNEŞ

Tel: 05393797038

İmza:

Tarih:

EK 3. Anket Formu

1) GENEL BİLGİLER

Tarih :

Anket No :

Yaş (yıl) :

Cinsiyet : K..... E.....

Eğitim Durunumuz

1. Okur yazar değil 2. İlkokul 3. Orta okul 4. Lise

Annenin öğrenim durumu nedir?

1. Okur yazar değil 2. İlkokul 3. Ortaokul 4. Lise 5. Lisans 6. Lisansüstü

Babanın öğrenim durumu nedir?

1. Okur yazar değil 2. İlkokul 3. Ortaokul 4. Lise 5. Lisans 6. Lisansüstü

2) DİYABETLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Diyabet Tanı Yaşı:

Diyabet Süresi:

İlk Tanı Anındaki Klinik Durum:

1. Diyabetik Ketoasidoz 2. Hiperglisemi 3. Diğer (belirtiniz).....

Ailede Diyabet Öyküsü: 1. Yok 2. Var Varsa Kimde.....

Kullanılan İnsülinler

Uzun Etkili..... Hızlı Etkili.....

Kullanılan İnsülin Dozları

Sabah..... Öğle..... Akşam..... Gece.....

İnsülin Duyarlılık Faktörü.....

Kan Şekeri Ölçüm Sıklığı:kez/gün

EK 3. Anket Formu (devam)

Son 1 Ayda Hipoglisemi Sıklığı:

- | | |
|----------------|------------------|
| 1. Hiç | 2. 1-3 kez |
| 3. 4-6 kez | 4. 7-9 kez |
| 5. 10 ve üzeri | 6. Diğer (.....) |

Son 1 Ayda Hiperglisemi Sıklığı:

- | | |
|----------------|------------------|
| 1. Hiç | 2. 1-3 kez |
| 3. 4-6 kez | 4. 7-9 kez |
| 5. 10 ve üzeri | 6. Diğer (.....) |

Karbonhidrat Sayımı kullanma süresi...../yıl

Karbonhidrat/İnsülin Oranları:

- | | | |
|----------------|---------------|----------------|
| 1. Sabah:..... | 2. Öğle:..... | 3. Akşam:..... |
|----------------|---------------|----------------|

3) BESLENME ALIŞKANLIKLARI

Günlük Öğün Sayısı:Ana Öğün

.....Ara Öğün

- | | | | |
|------------------|----------------------------|---------------------------------|----------|
| Ana Öğün Atlama: | 1. Yok | 2. Var | |
| Hangi Öğünler | 1. Sabah | 2. Öğle | 3. Akşam |
| Nedeni | 1. Unutma | 2. Kan glukozunun yüksek olması | |
| | 3. Hazırlanmaması | 4. İştahsızlık | |
| | 5. Diğer (belirtiniz)..... | | |

- | | | | |
|------------------|----------------------------|---------------------------------|---------|
| Ana Öğün Atlama: | 1. Yok | 2. Var | |
| Hangi Öğünler | 1. Kuşluk | 2. İkinci | 3. Gece |
| Nedeni | 1. Unutma | 2. Kan glukozunun yüksek olması | |
| | 3. Hazırlanmaması | 4. İştahsızlık | |
| | 5. Diğer (belirtiniz)..... | | |

4) FİZİKSEL AKTİVİTE

Günlük Fiziksel Aktivite:

-saat uyku
.....saat oturma
.....saat yürüme
.....saat spor

Düzenli Spor?

- | | |
|----------|---------|
| 1. Hayır | 2. Evet |
|----------|---------|

Spor Türü:.....

Haftadagün.....dakika

EK 3. Anket Formu (devam)

5) ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Vücut Ağırlığı (kg):

Boy Uzunluğu (cm):

Ağırlık SDS:

Boy SDS:

BKİ(kg/m²) :

BKİ SDS:

Üst Orta Kol Çevresi (cm):

Bel Çevresi (cm):

Boyun Çevresi (cm):

Puberte Durumu :

Vücut yağ yüzdesi:

Yağ kütlesi :

Yağsız kas kütlesi :

Toplam vücut suyu:

6) BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

HbA1c(%):

Trigliserit(mg/dL):

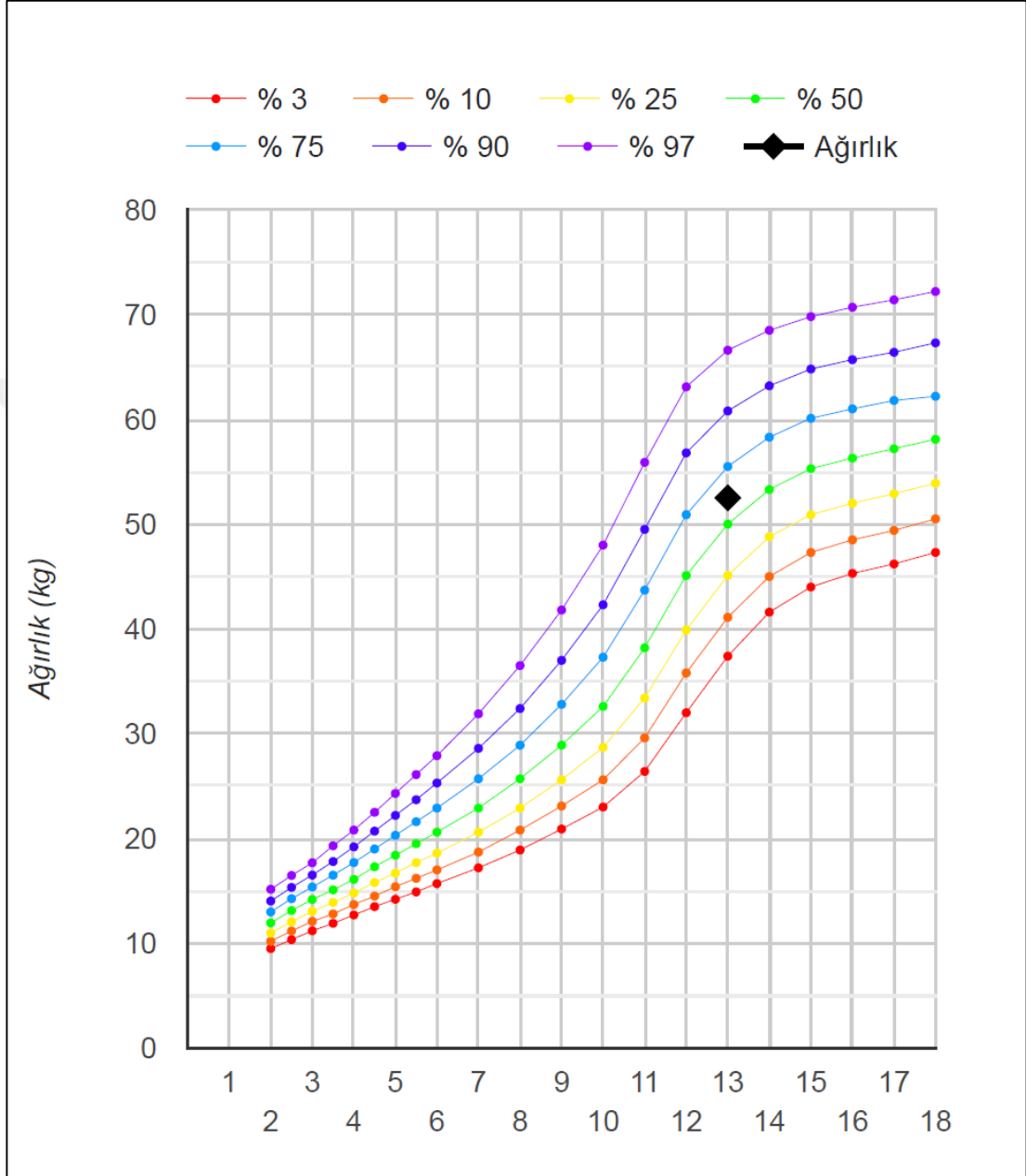
Total Kolesterol(mg/dL):

LDL-Kolesterol(mg/dL):

HDL-Kolesterol(mg/dL):

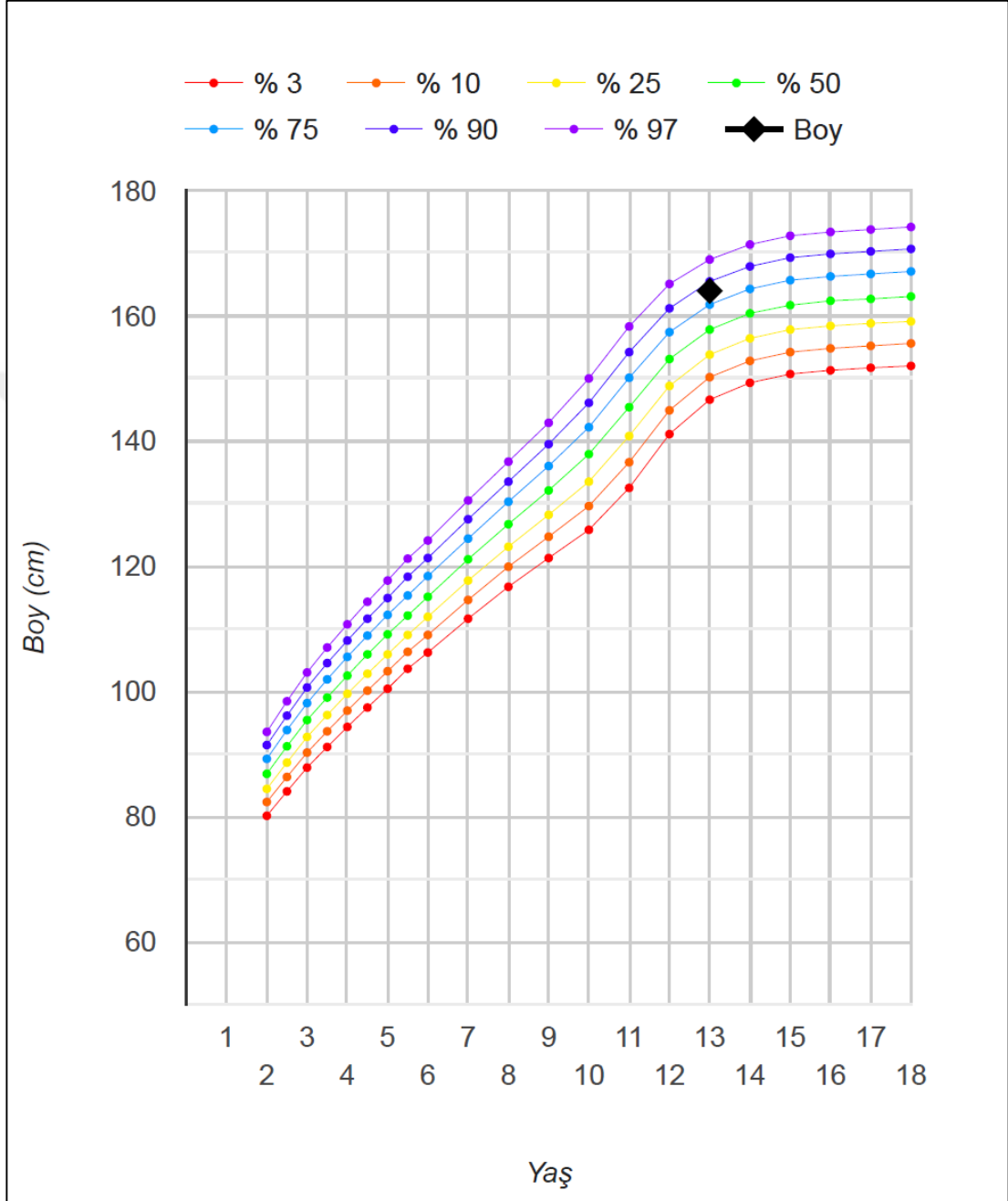
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi

Olgu 1 Ağırılık Persentili



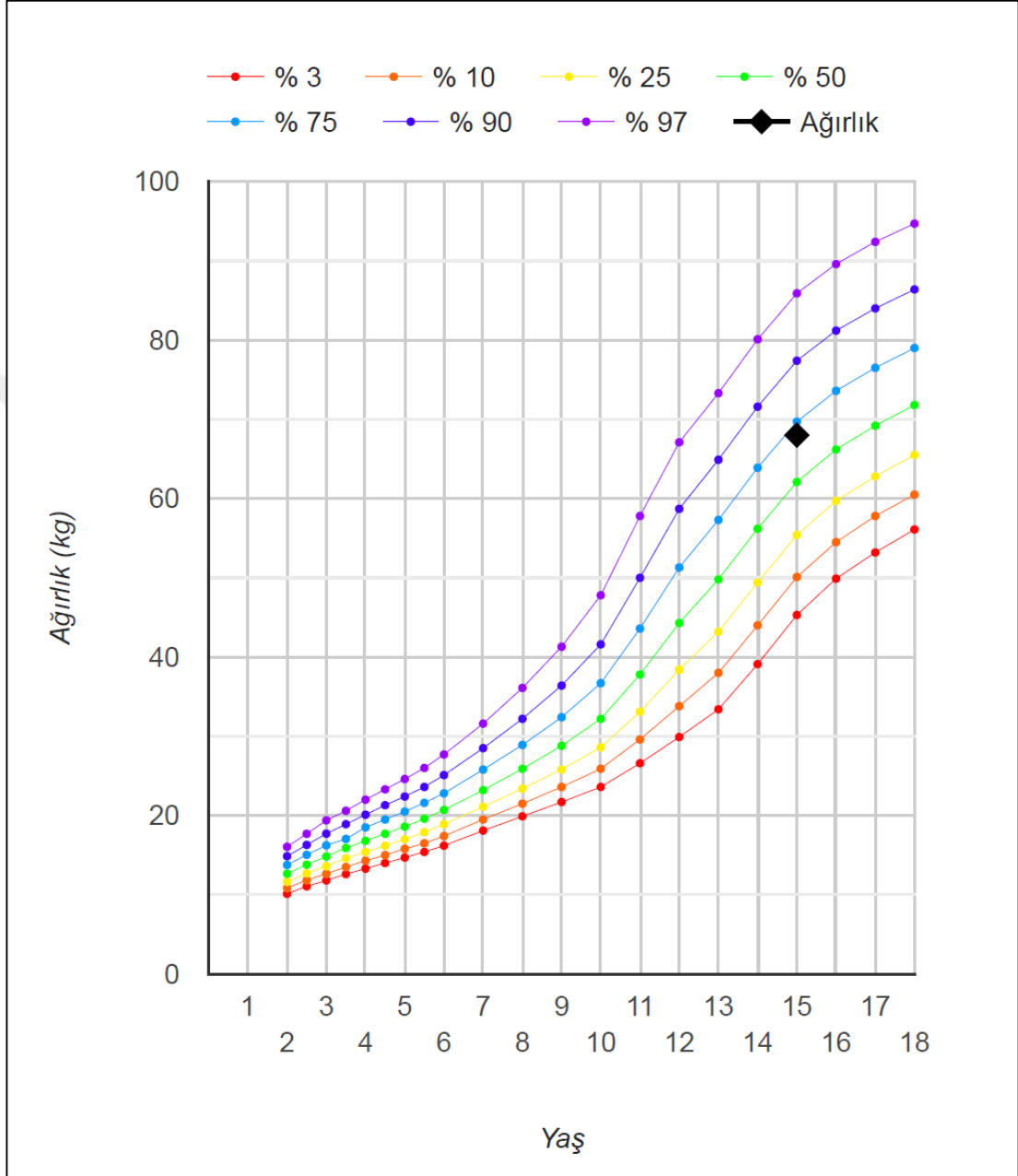
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 1 Boy Persentili



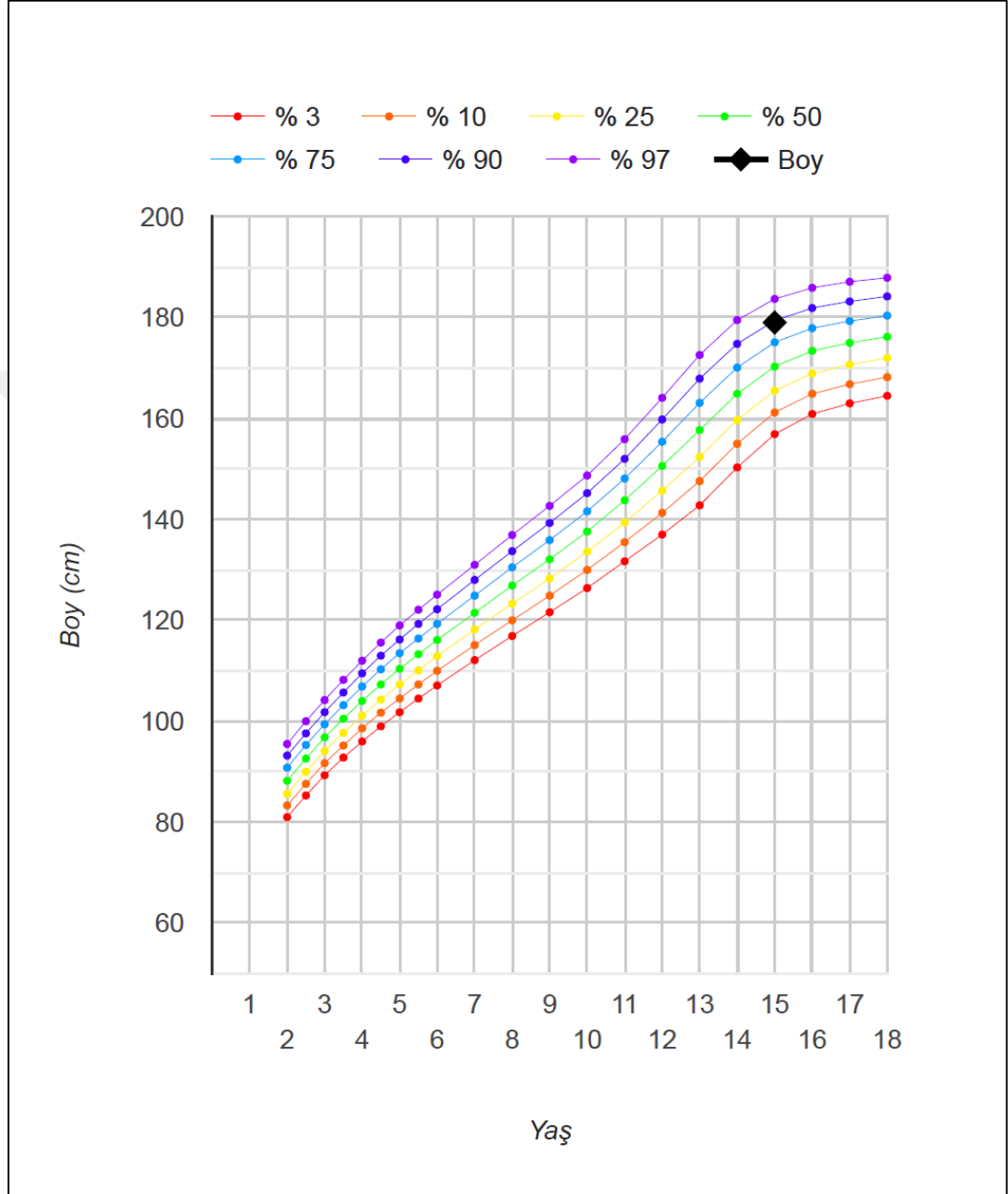
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 2 Ağırlık Persentili



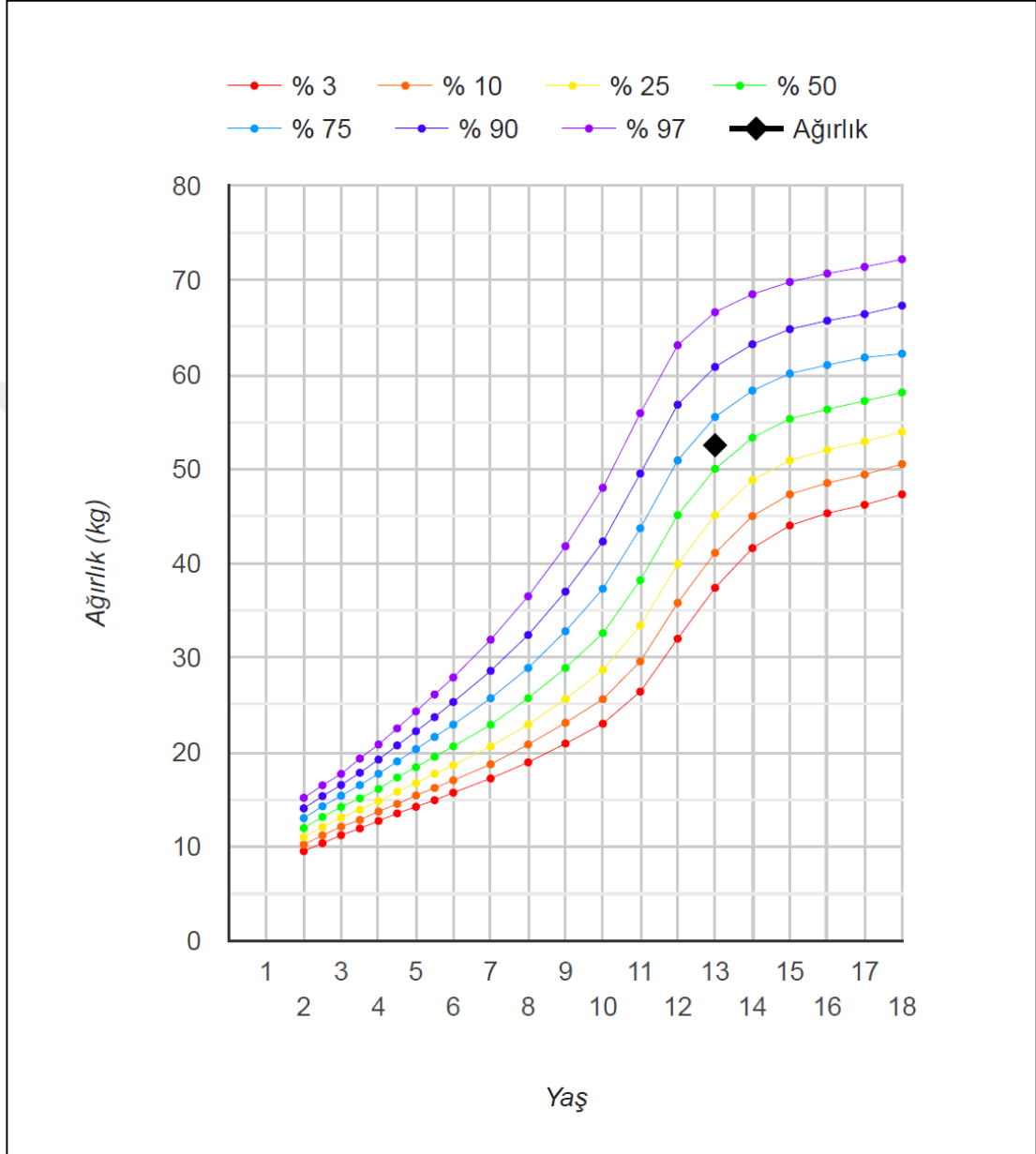
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 2 Boy Persentili



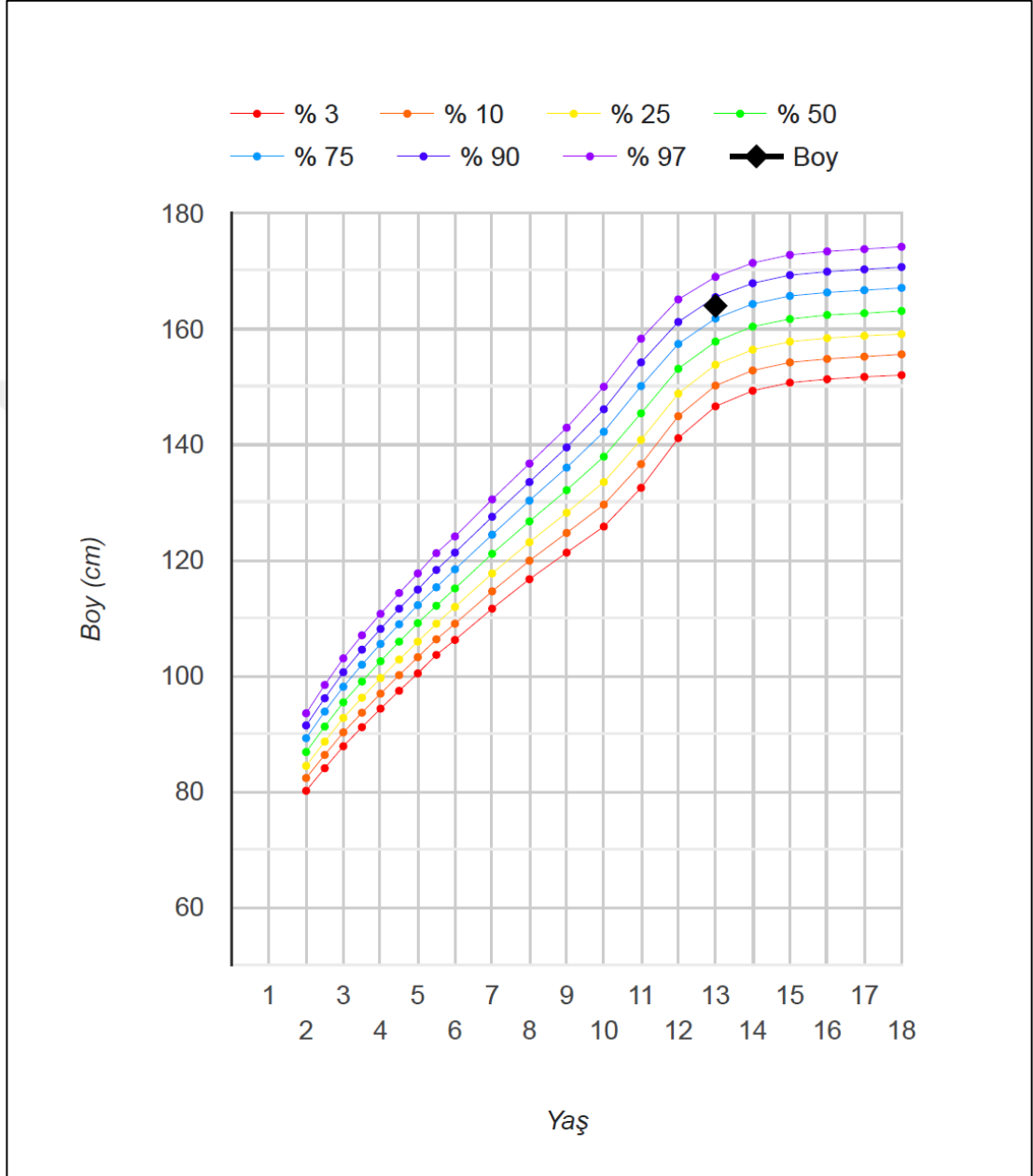
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 3 Ağırılık Persentili



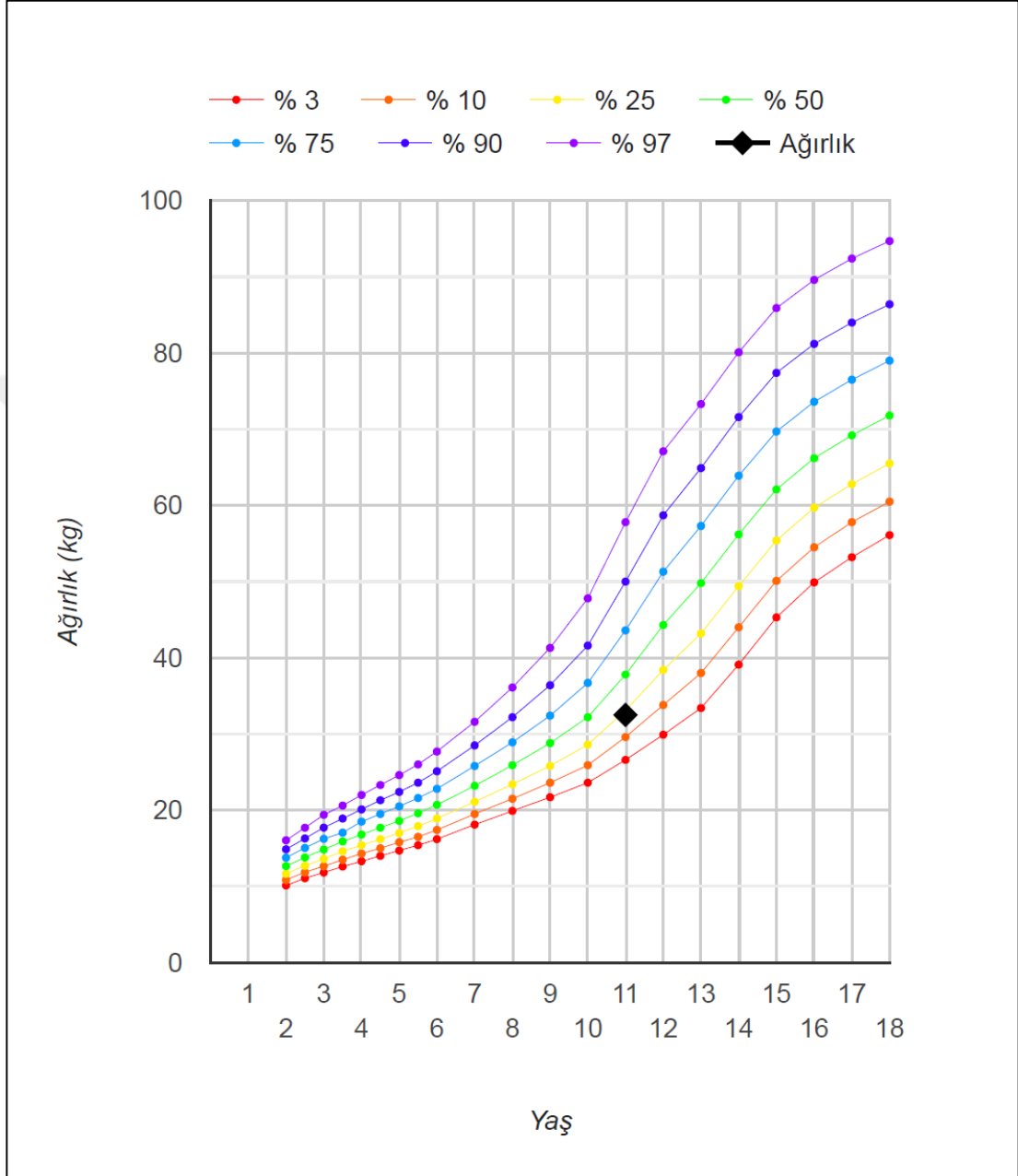
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 3 Boy Persentili



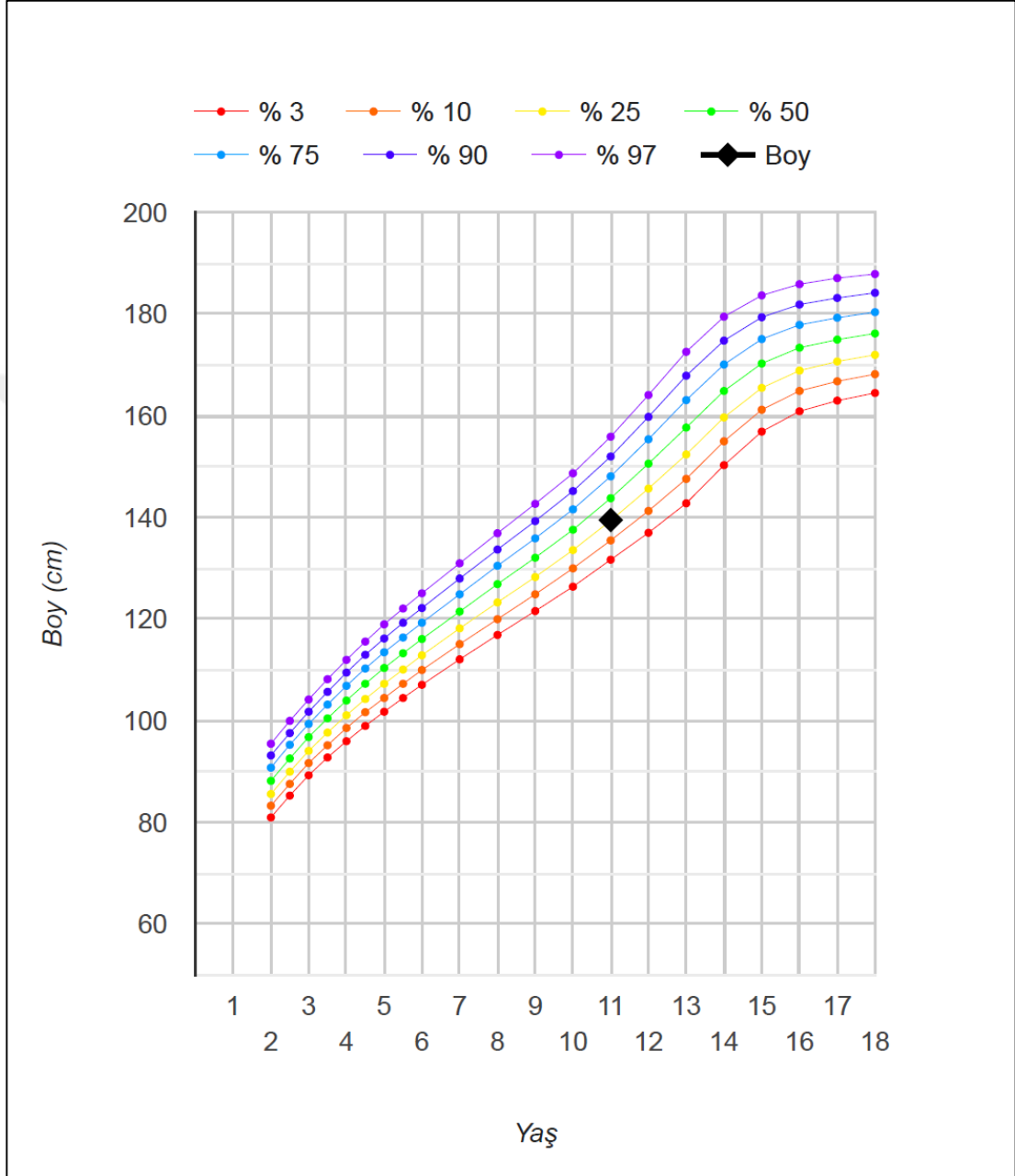
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 4 Ağırlık Persentili



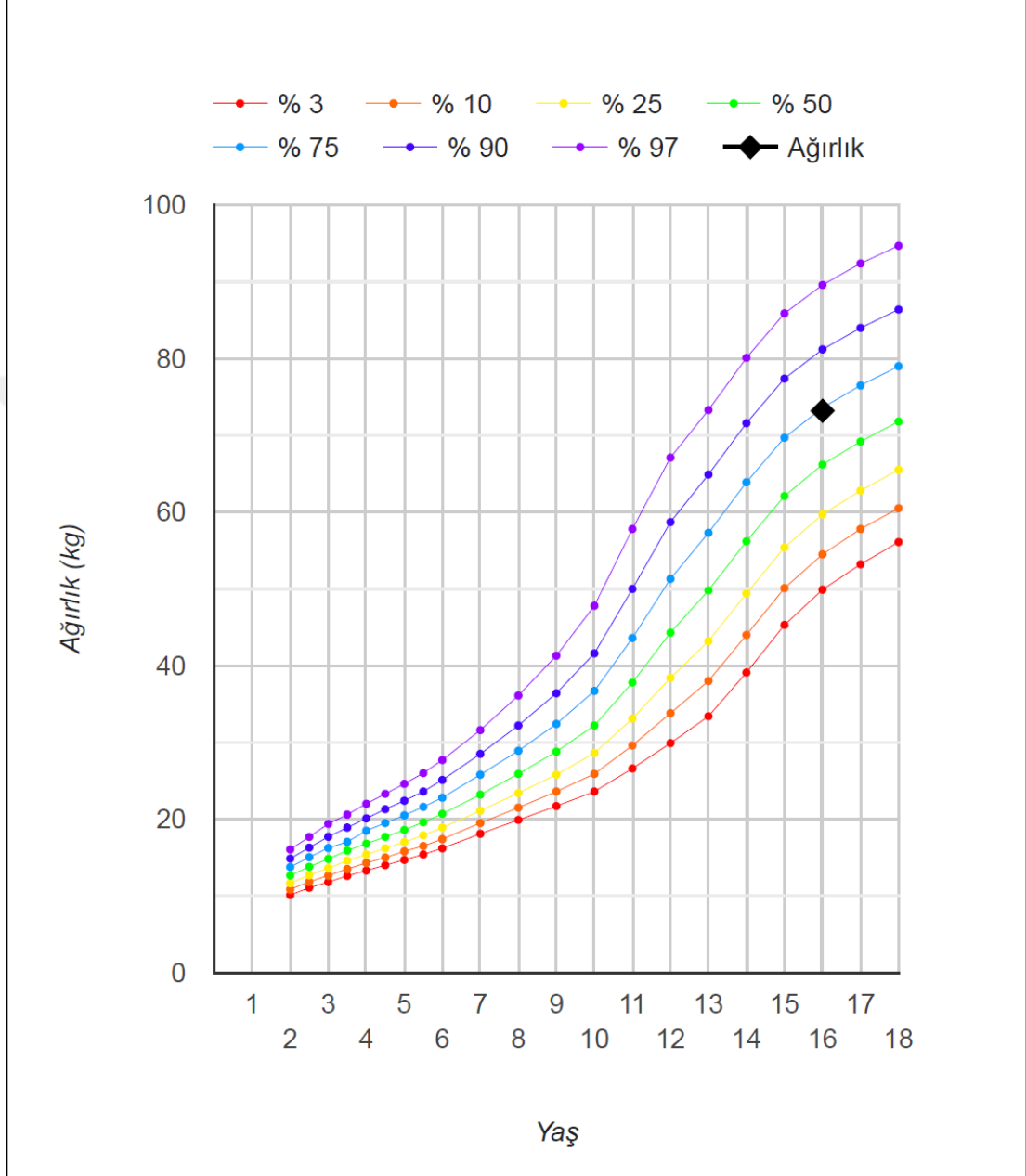
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 4 Boy Persentili



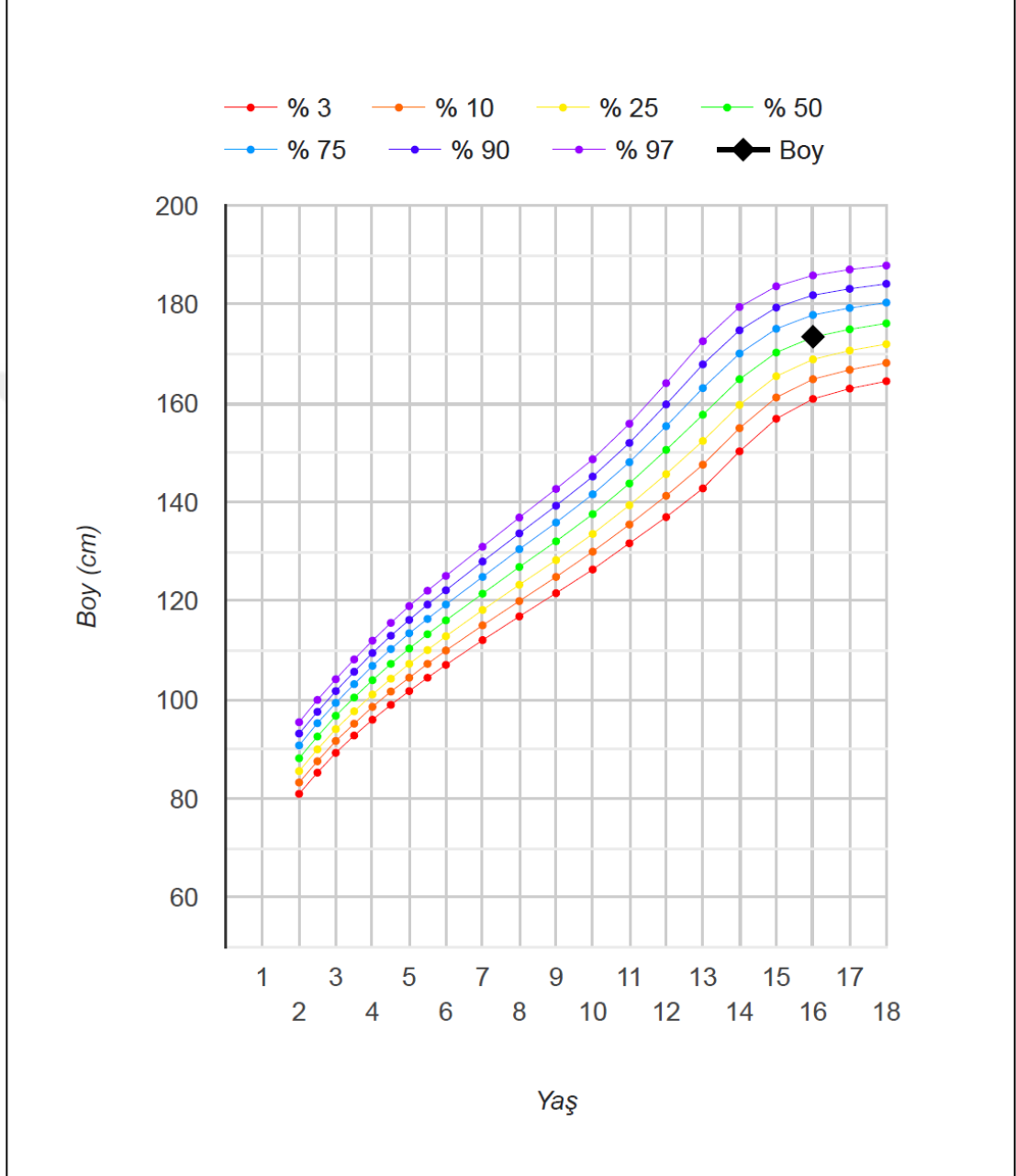
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 5 Ağırlık Persentili



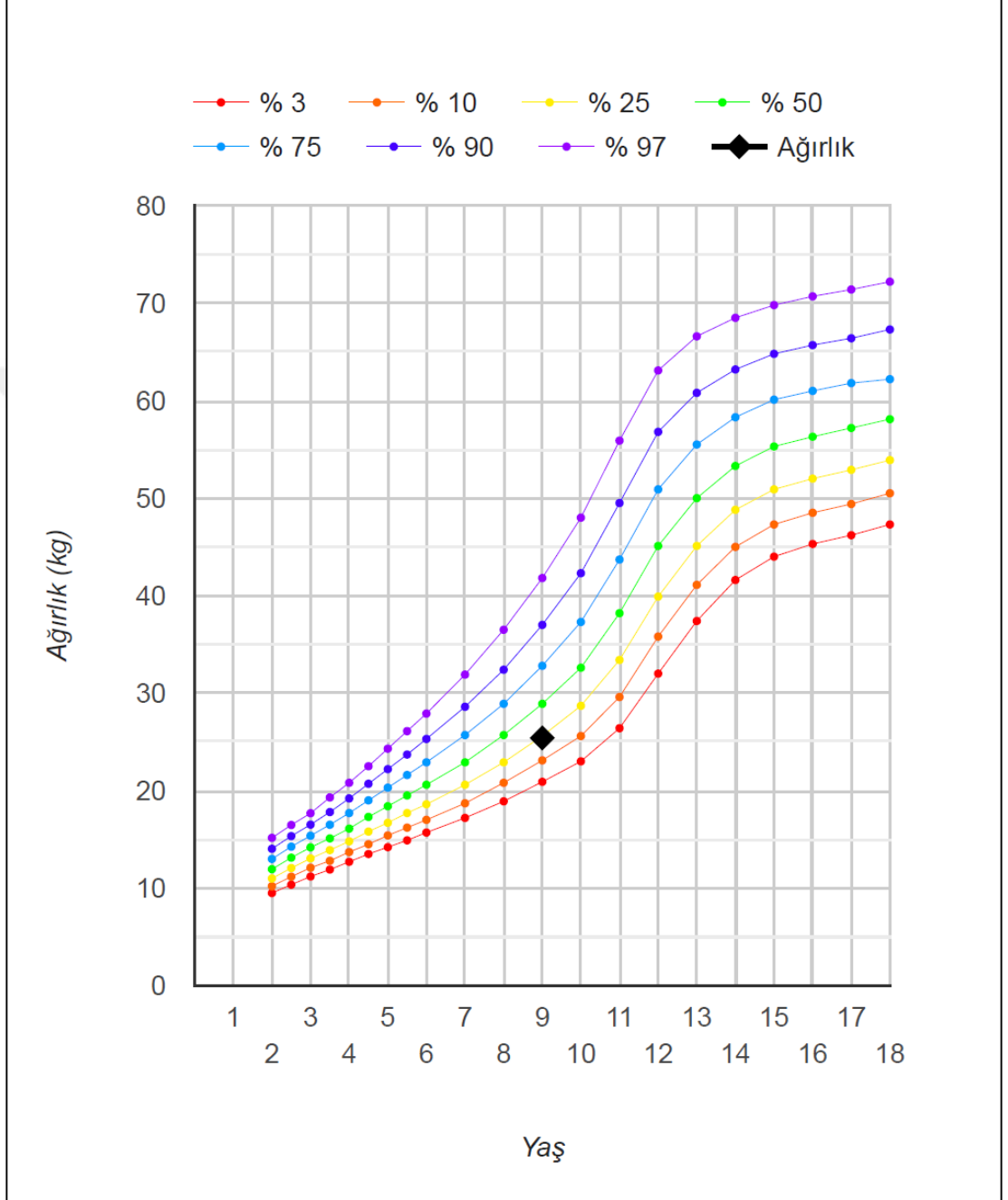
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 5 Boy Persentili



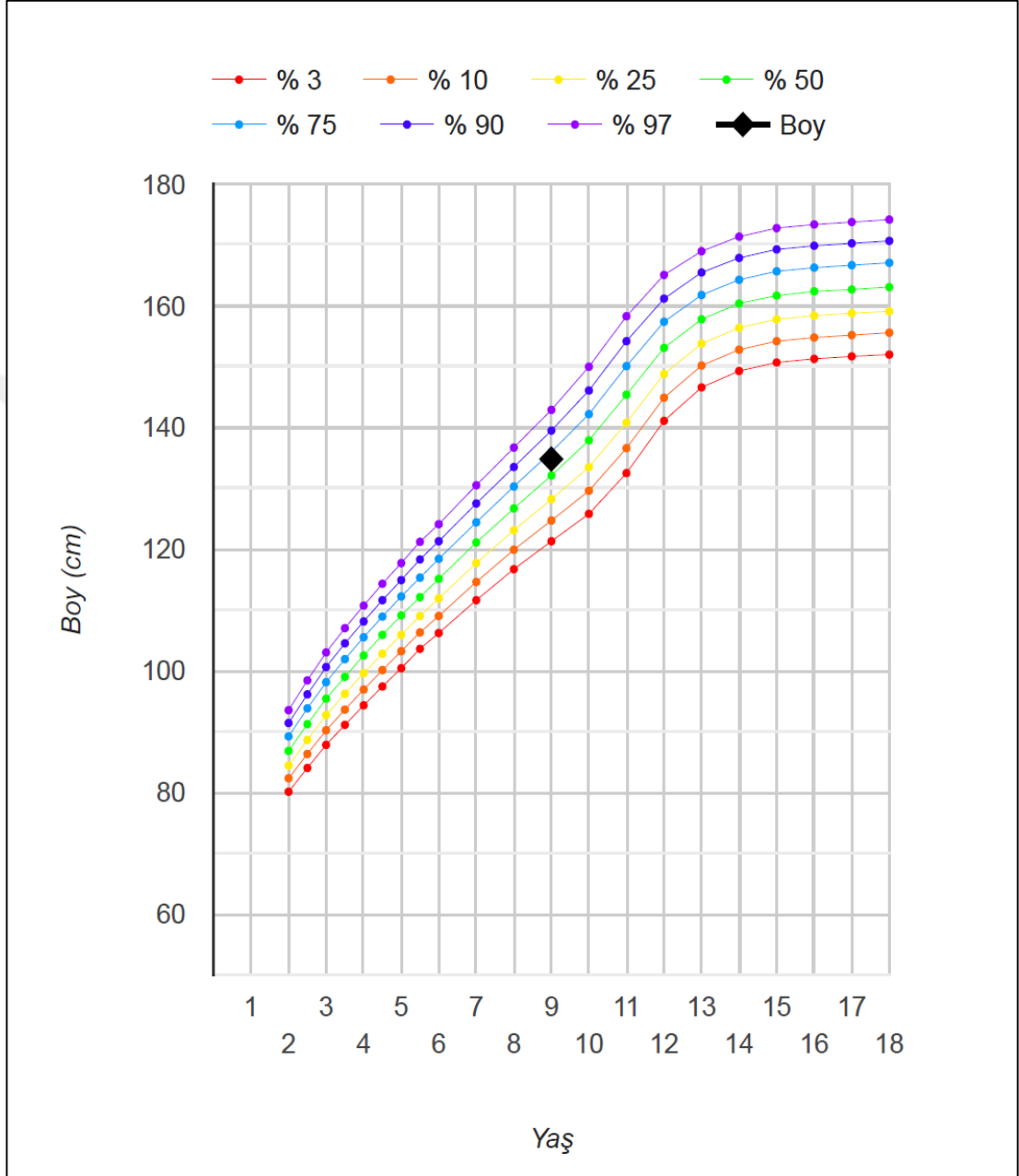
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 6 Ağırlık Persentili



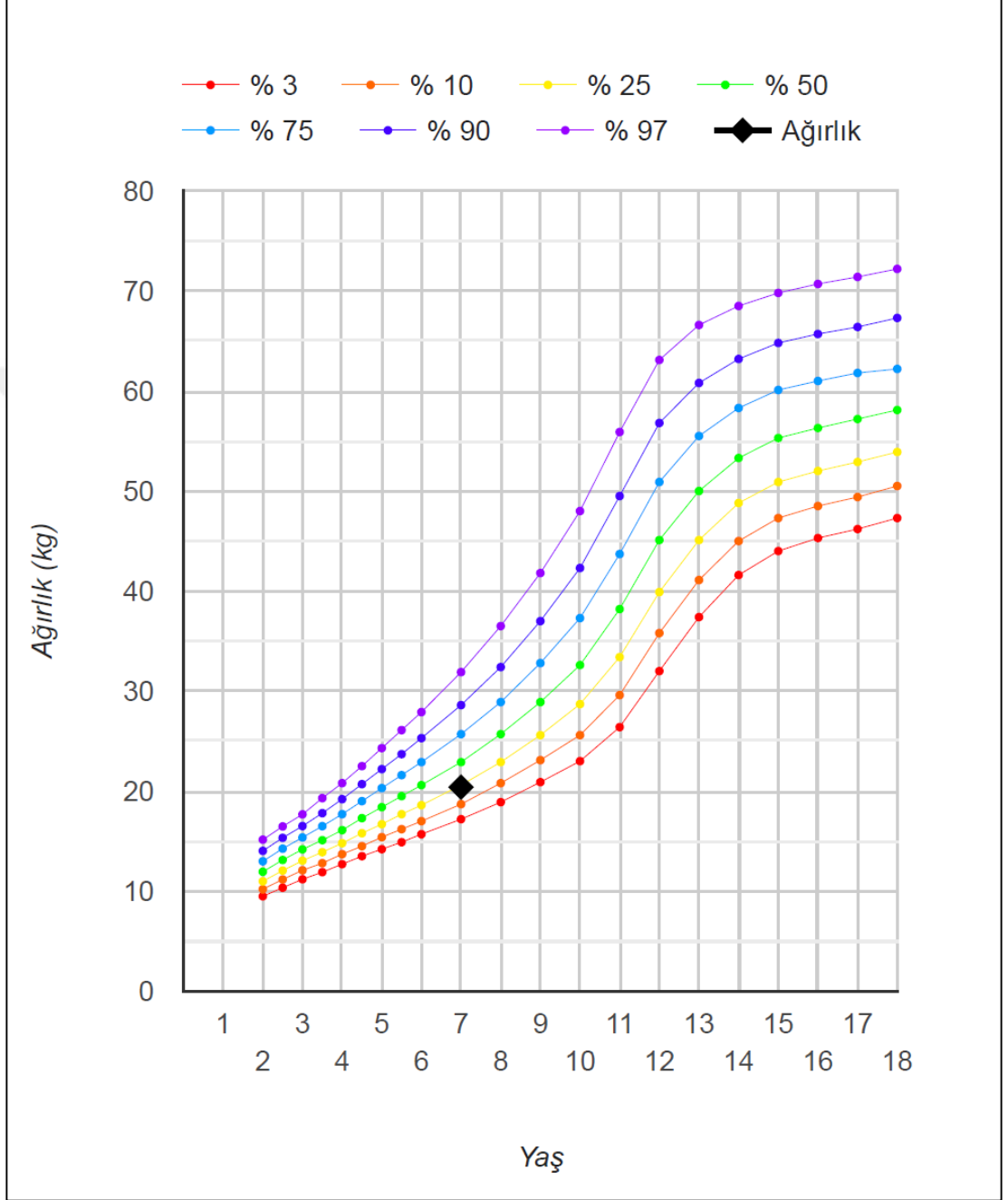
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 6 Boy Persentili



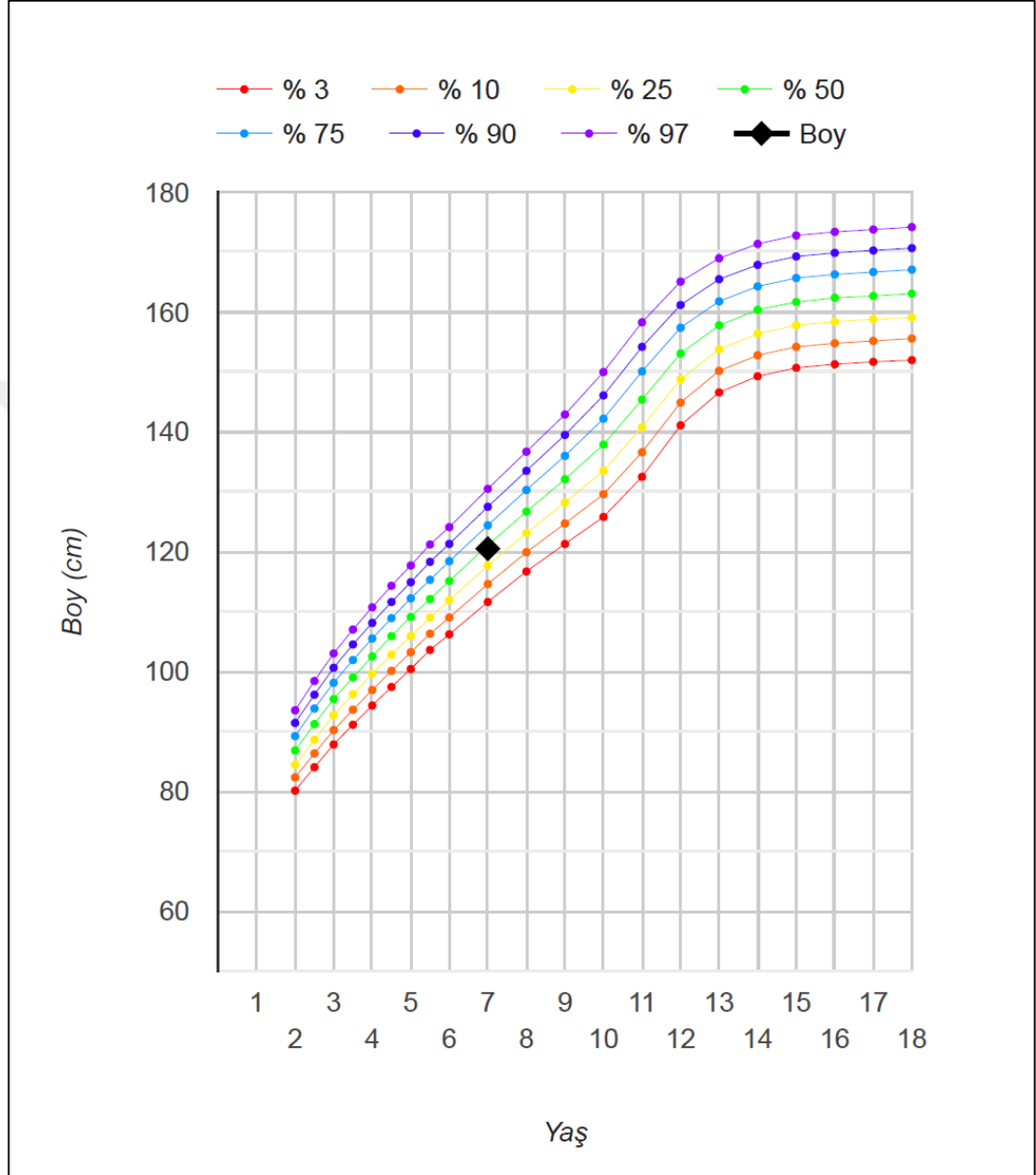
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 7 Ağırlık Persentil



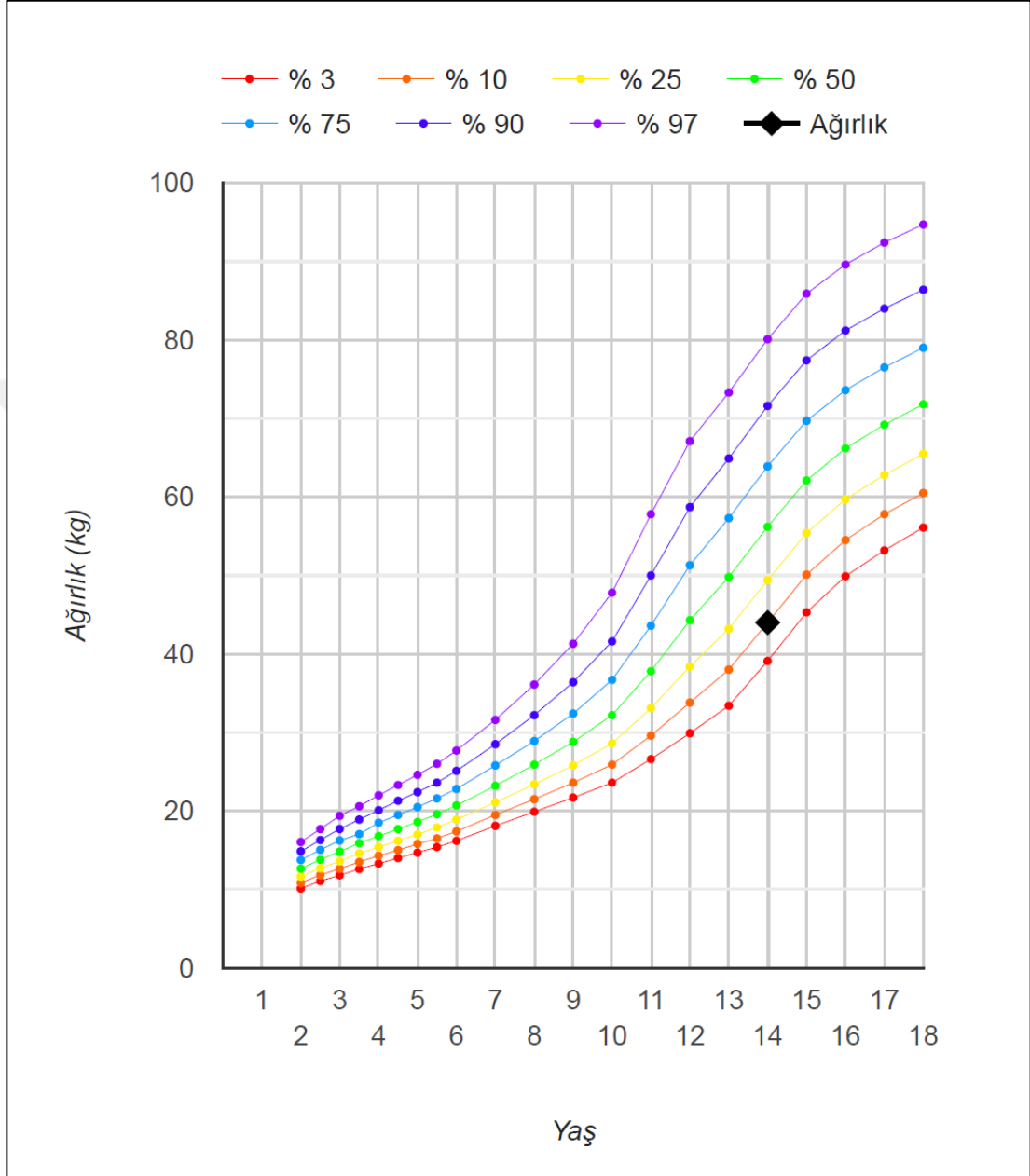
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 7 Boy Persentil



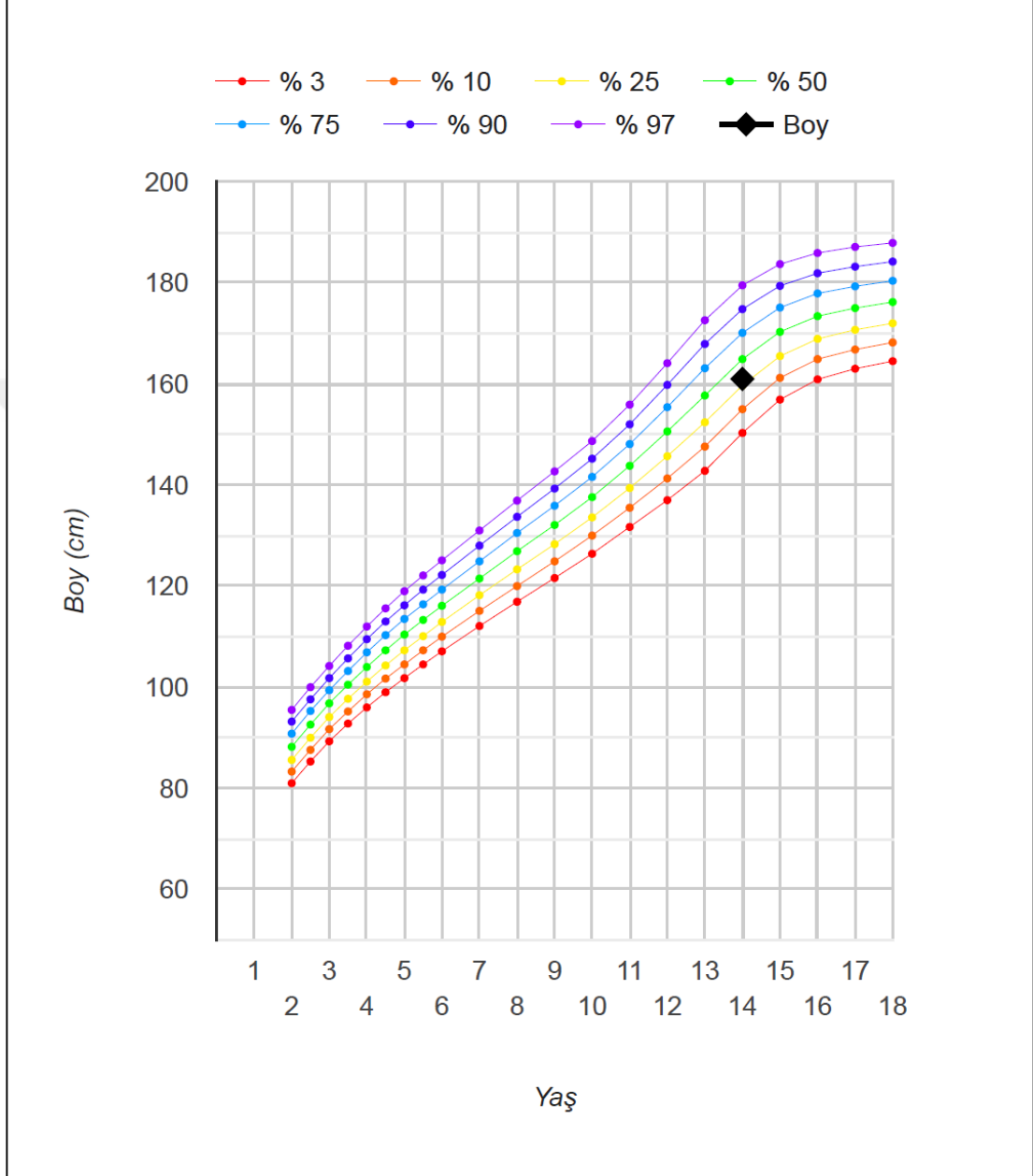
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 8 Ağırlık Persentil



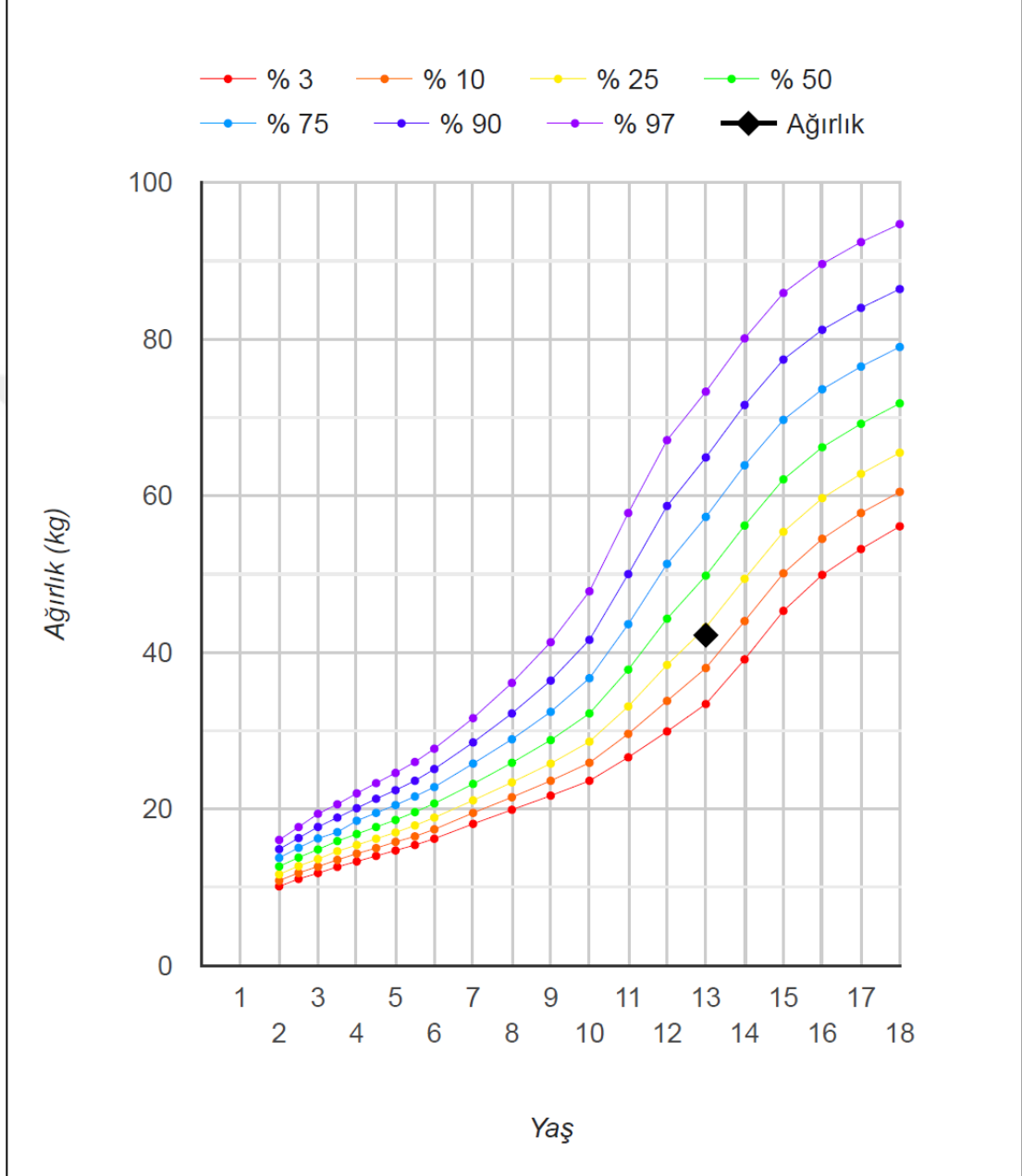
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 8 Boy Persentil



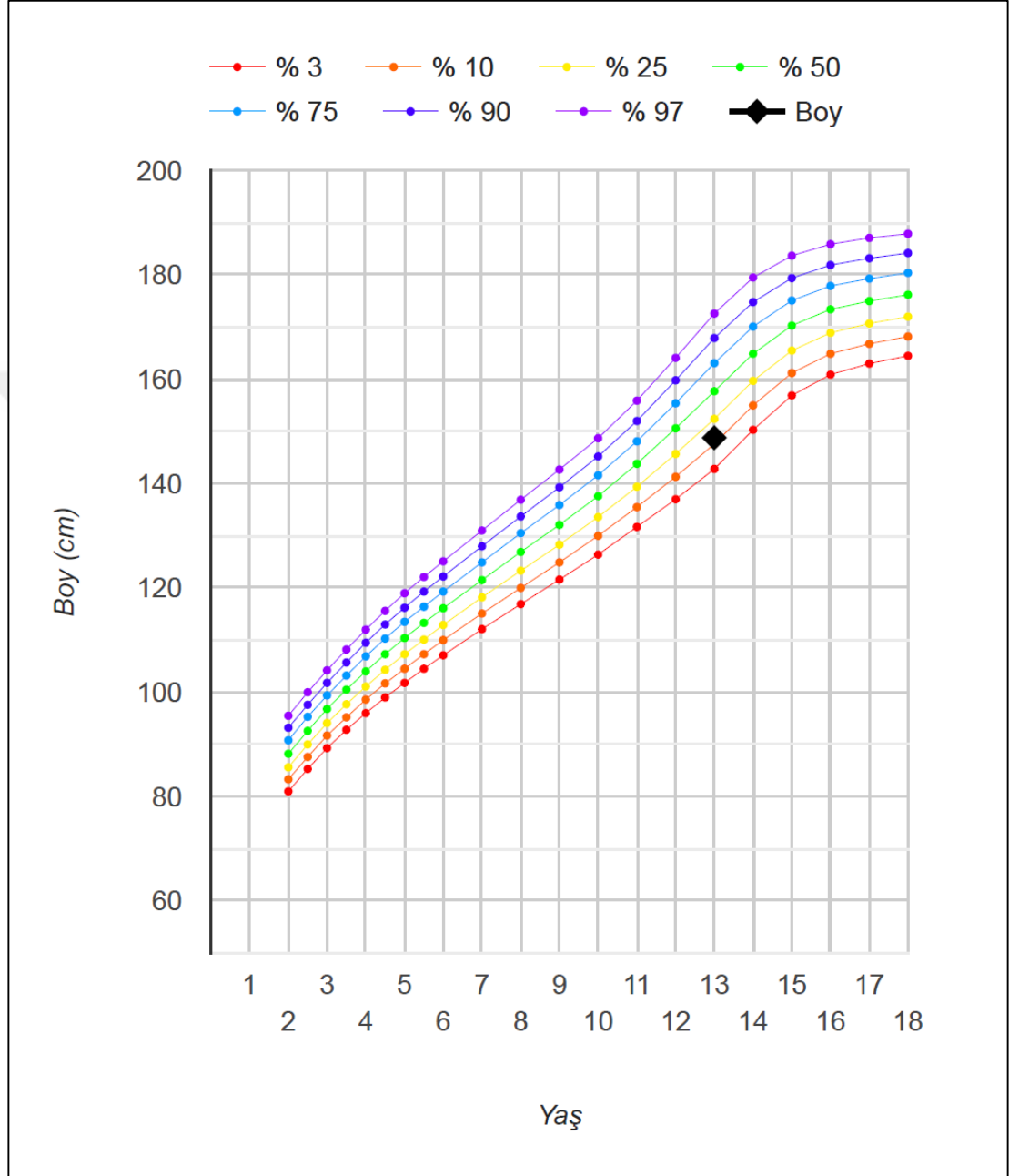
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 9 Ağrlık Persentil



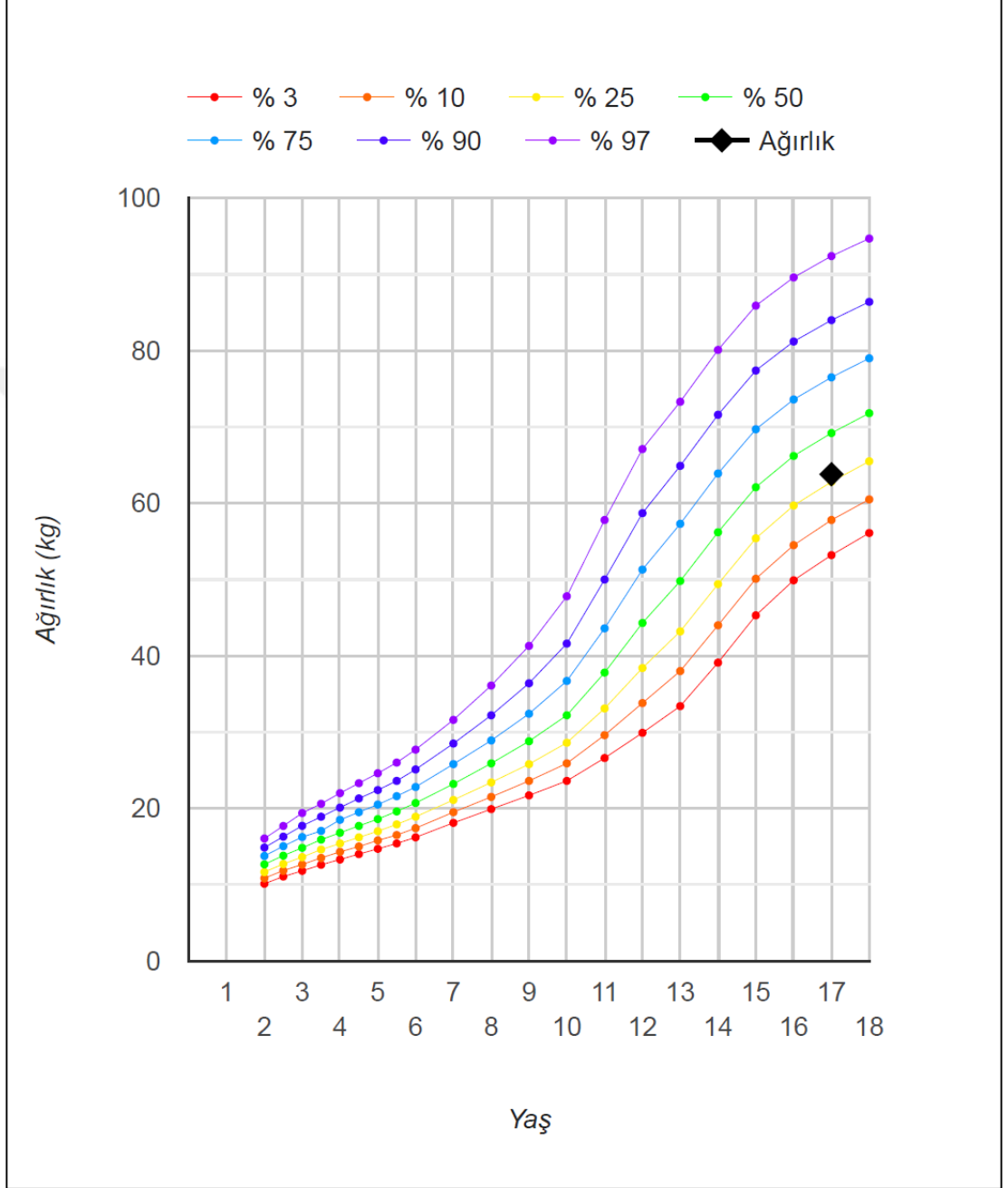
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 9 Boy Persentil



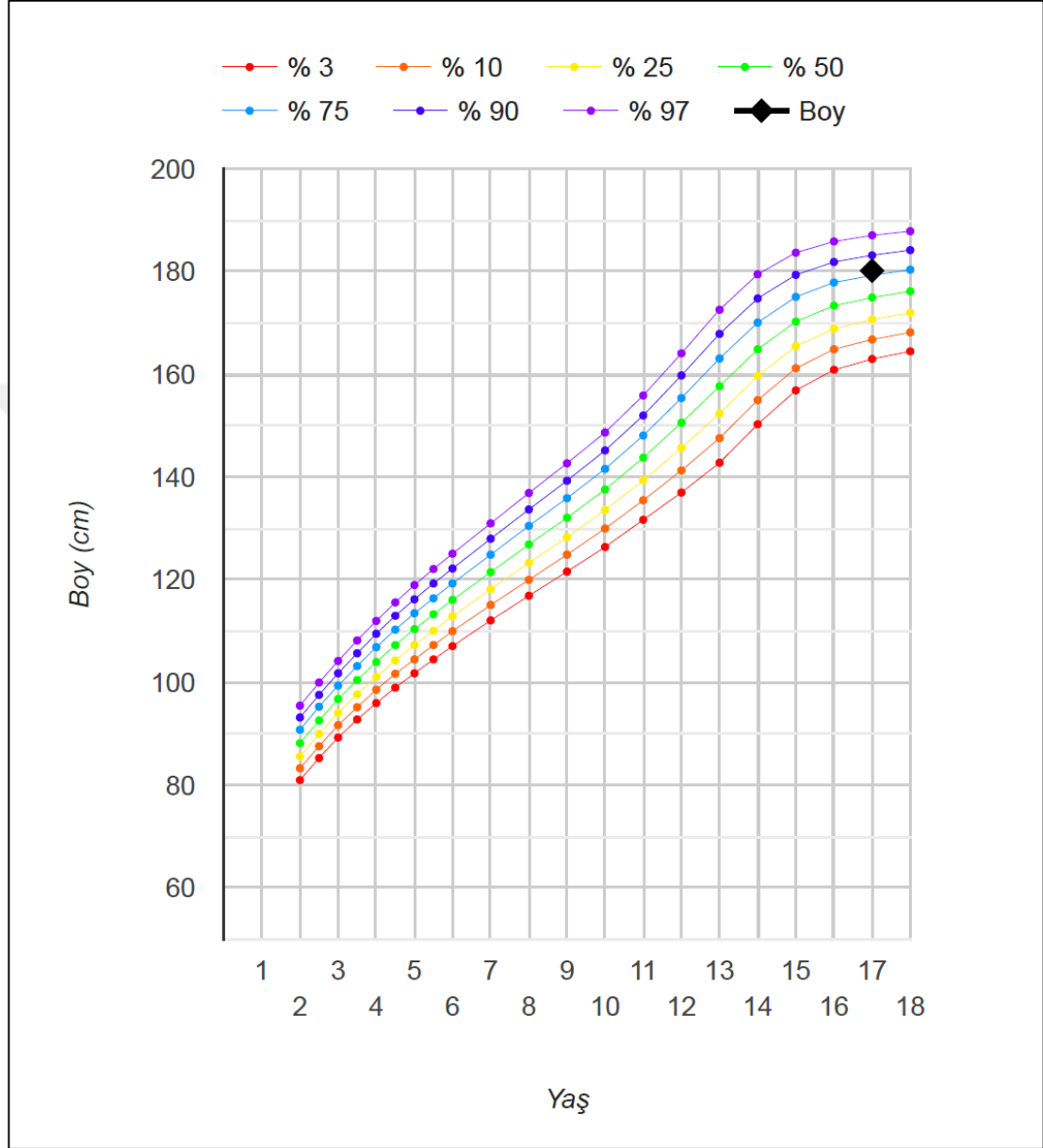
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 10 Ağırlık Persentil



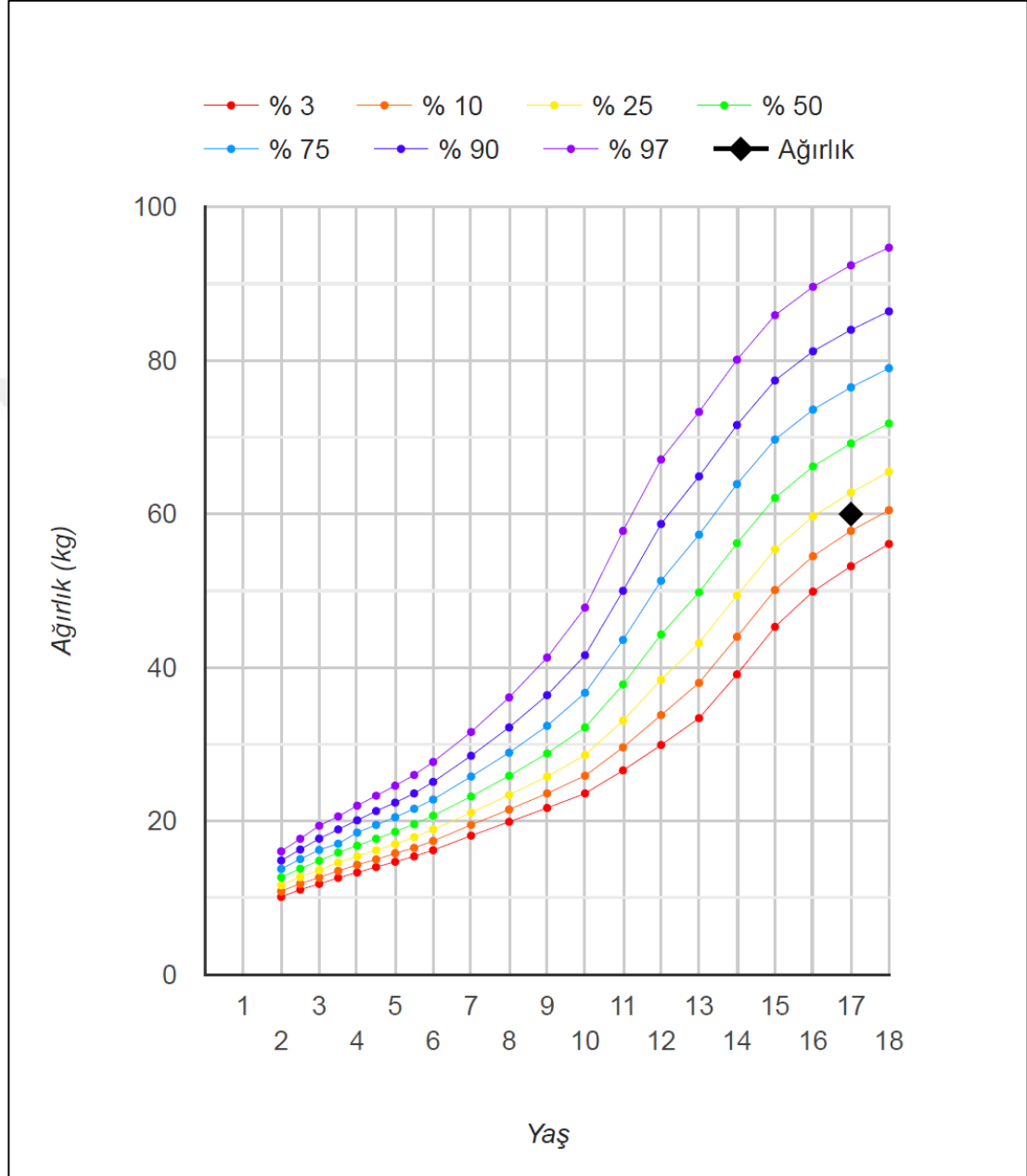
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 10 Boy Persentil



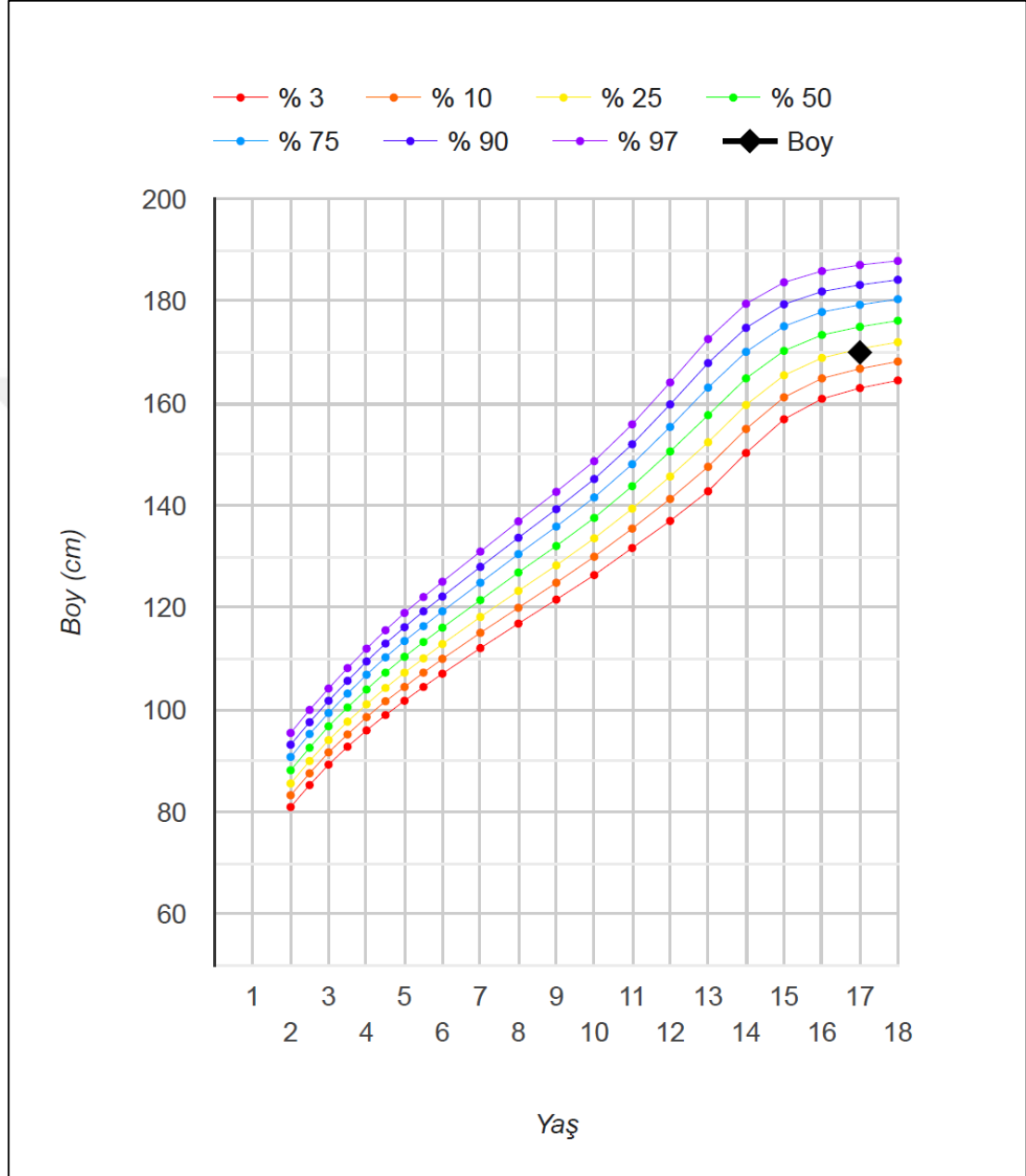
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 11 Ağırlık Persentil



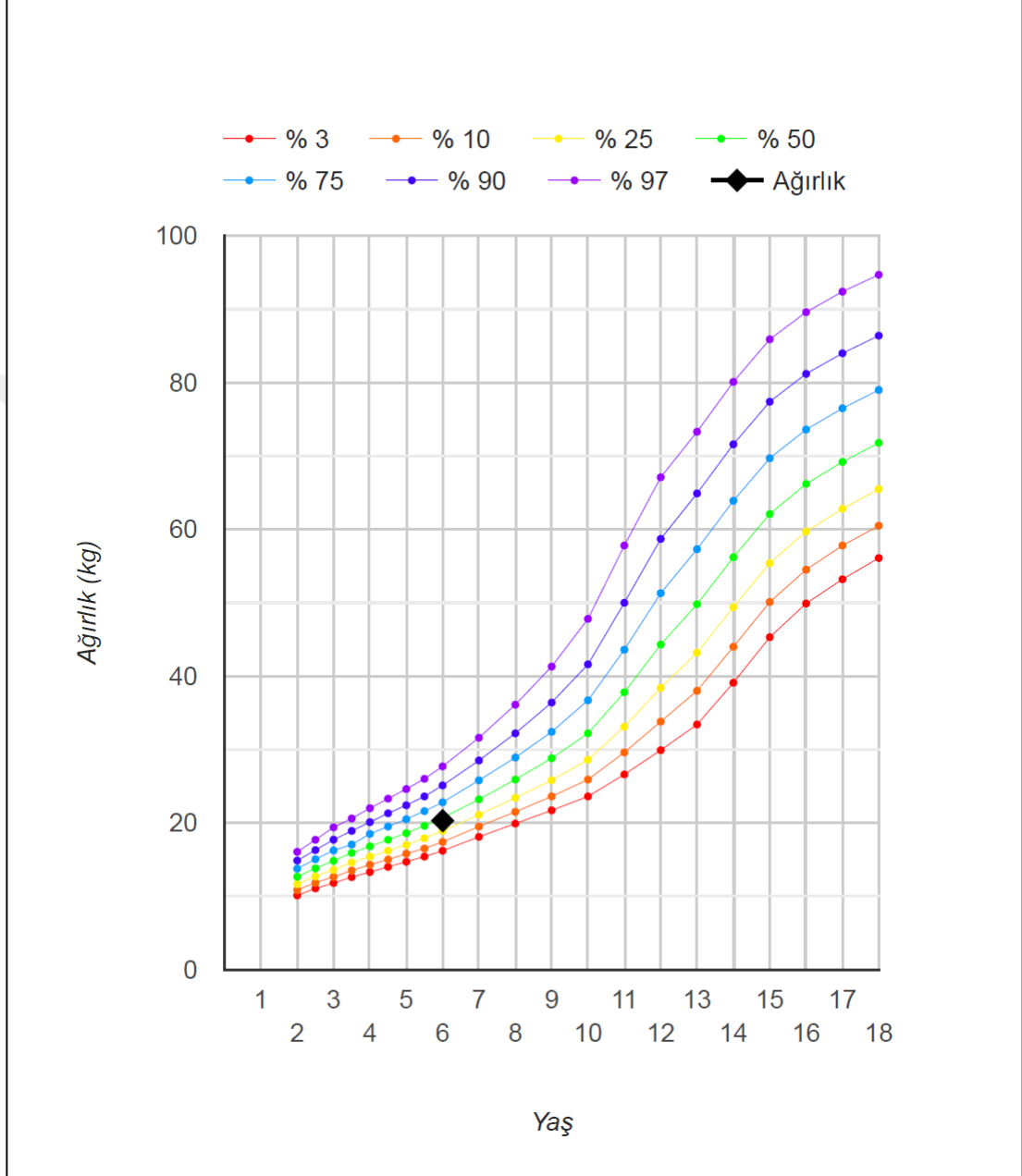
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 11 Boy Persentil



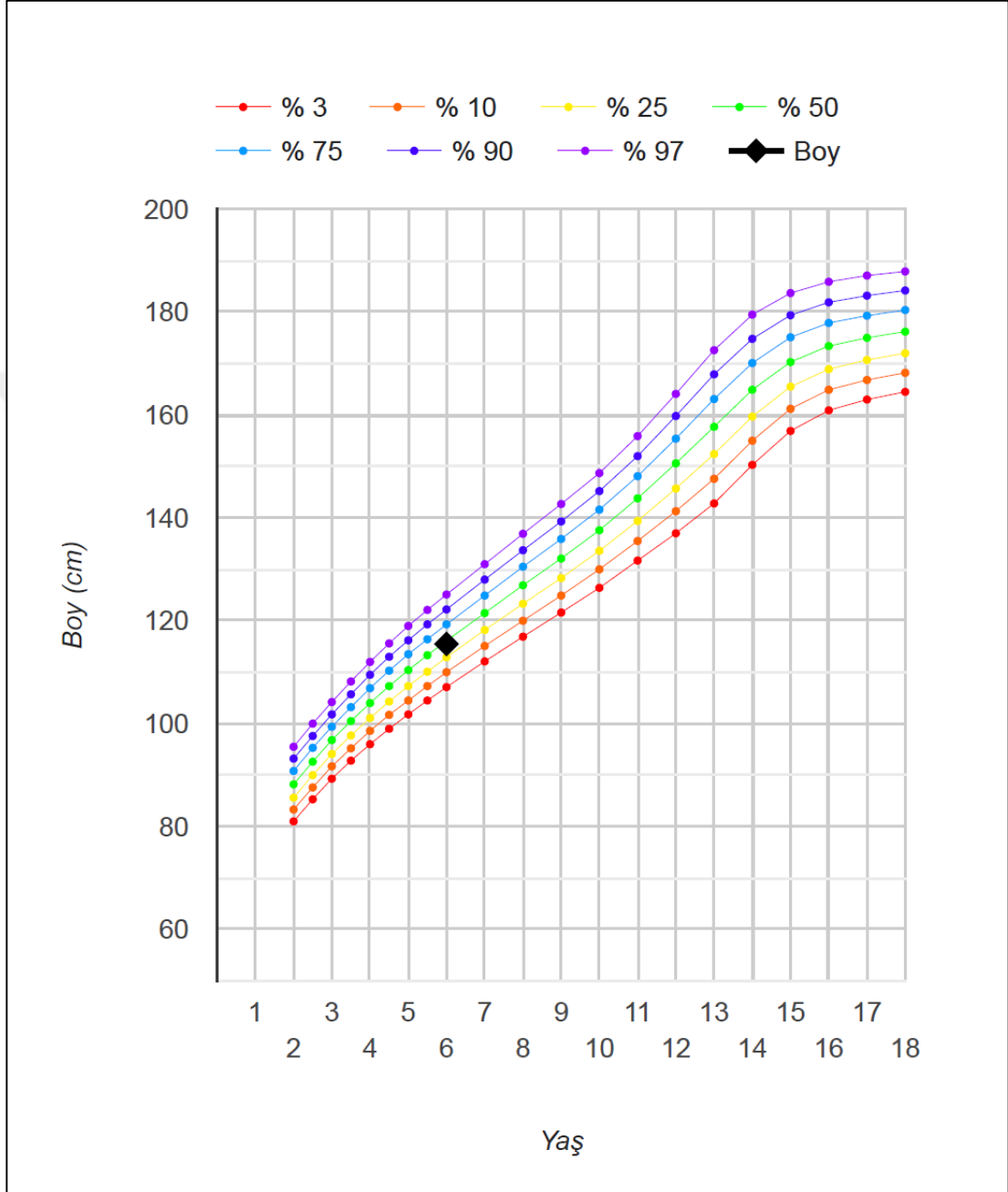
EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 12 Ağırlık Persentil



EK 4. Olguların Persentil Eğrilerinin Bireysel Değerlendirilmesi (devam)

Olgu 12 Boy Persentil



9 ÖZGEÇMİŞ



