

Tip 1 Diyabette Diyet Yağ, Protein ve Glisemik İndeksinin Glisemik Kontrol Üzerine Etkisi ve İnsülin Uygulamalarındaki Kullanımı

The Effect of Fat, Protein and Glycemic Index on Blood Glucose in Type 1 Diabetes and Their Usage in Insulin Administration: Review

Rukiye BOZBULUT,^a
Nevin ŞANLIER^b

^aBeslenme ve Diyetetik AD,
Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
^bBeslenme ve Diyetetik AD,
Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 03.03.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 07.06.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Nevin ŞANLIER
Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
nevintekgul@gmail.com

ÖZET Tip 1 diyabetlilerde karbonhidrat sayımı ve esnek yoğun insülin tedavisi uygulamalarına rağmen optimal glisemik kontrolde beklenen iyileşmeler görülememektedir. Besinin veya öğünün yağ ve protein içeriği ile glisemik indeksi de postprandiyal glukoz düzeylerini önemli derecede etkilemektedir. Diyet, yağ ve proteinleri gecikmiş ve uzamış postprandiyal hiperglisemiye neden olur iken, yüksek glisemik indeksli besinler erken postprandiyal dönemde hızlı glukoz yükselmelerine yol açmaktadır. Yüksek yağ ve protein içeriğine sahip öğünler, geç postprandiyal hiperglisemi kontrolü için aynı karbonhidrat içeriğine sahip düşük yağlı ve düşük proteinli öğünlerden daha fazla insülin ihtiyacı gerektirmektedir. Düşük glisemik indeksli diyet uygulamaları insülin ihtiyacında azalmaya neden olabilmektedir. Son yıllarda insülin dozu ayarlamalarında sadece karbonhidrat içeriğinin değil, aynı zamanda öğünün genel bileşiminin de dikkate alınmasıyla daha iyi bir postprandiyal glukoz kontrolünün sağlanabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, Tip 1 diyabetlilerde diyet yağ, protein ve glisemik indeksin glisemik kontrol üzerine etkisi ve insülin uygulamalarında kullanımı ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, Tip 1; diyet yağları; diyet proteinleri; glisemik indeks; hiperglisemi; hipoglisemi; insülin

ABSTRACT In spite of the carbohydrate counting and intensive insulin therapy, expected improvement of optimal glycemic control can not be seen in people with Type 1 diabetes. Fat content, protein content and glycemic index of food or meals also significantly influence the postprandial glucose levels. While dietary fat and protein causes delayed and prolonged postprandial hyperglycemia, high-glycemic index foods lead to rapid increase of glucose in the early postprandial period. High-fat and high-protein meals require more insulin needs with respect to the low-fat and low-protein meals which contain same amount of carbohydrate for the late postprandial hyperglycemia. The low-glycemic index diet causes a decrease in insulin requirements. In recent years it is discussed that not only the carbohydrate content, but also the overall composition of the meal is important in adjustment of insulin dose. This strategy provides better postprandial glucose control. In this article it was reviewed that the effect of dietary fat, dietary protein and glycemic index on glycemic control in people with Type 1 diabetes and their usage and insulin administration.

Key Words: Diabetes mellitus, Type 1; dietary fats; dietary proteins; glycemic index; hyperglycemia; hypoglycemia; insulin

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2016;11(2):46-54

Yoğun insülin tedavisi, Tip 1 diyabetliler için tercih edilen bir tedavi şeklidir. Bu tedavi yönteminde sık insülin enjeksiyonları ile fizyolojik salınımına benzer bir kan insülin seviyesi taklit edilmeye çalışılmaktadır.^{1,2} Günde 3 ya da daha fazla subkütan insülin veya sürekli subkütan insülin infüzyon (CSII/insülin pompa) şeklinde uygulanabilen yoğun insü-

lin tedavisi; öğünün karbonhidrat içeriğine ve preprandiyal kan glukoz seviyelerine göre insülin dozlarının hesaplanmasına imkân sağlamaktadır. Ayrıca öğün zamanında, miktarında ve sıklığında esneklik sağlayarak Tip 1 diyabetlilere daha az kısıtlanmış bir yaşam tarzı sunabilmektedir.²⁻⁴

Bugünkü mevcut uygulamalar, yoğun insülin tedavisi alan Tip 1 diyabetlilerde prandiyal insülin dozunu hesaplamak için öğünün karbonhidrat içeriğini baz alan algoritmaları savunmaktadır.⁵ Postprandiyal glukoz kontrolünde beslenmeyle ilgili en önemli belirleyicinin karbonhidrat olduğunun düşünülmesi, bolus dozlarının karbonhidrat içeriğine dayalı hesaplanmasına neden olmaktadır.⁶ Ancak; yoğun insülin tedavisi, analog insülinler ve karbonhidrat sayımı uygulamalarına rağmen, günlük kan glukozu düzeylerindeki değişkenlikler önemli bir sorun olabilmekte ve glukoz kontrolünde beklenen iyileşmeler gerçekleşmemektedir.⁷⁻⁹

Hemoglobin A1c (HbA1c)'nin en önemli belirleyicisi postprandiyal glisemidir. Postprandiyal glukoz sapmaları glukoz toksisitesine neden olup diyabetik komplikasyon gelişim riskini artırabilmektedir. Bu nedenle, daha dengeli bir glisemik profil oluşumu için postprandiyal glukoz düzeylerinin azaltılması gerekmektedir.¹⁰ Son yıllarda yapılan araştırmalar ve sürekli glukoz izleme sistemi (CGMS) kullanımı, diyet yağ, protein ve glisemik indeks (Gİ)'nin de postprandiyal glisemik profili ve insülin ihtiyacını etkileyebileceğini göstermektedir.^{2,9,11} Yağ ve protein içerikleri yüksek besinlerin kan glukozunda gecikmiş ve uzun süre devam eden bir artışa yol açtığı belirtilmektedir.^{5,12-14} Besinlerin Gİ'lerine göre glukoz yanıtı profilinde farklılıklar görüldüğü, yüksek Gİ'li besinlerin erken postprandiyal dönemde kan glukoz konsantrasyonlarını hızlı bir şekilde artırdığı ifade edilmektedir.¹⁵⁻¹⁷ Bu nedenlerle Tip 1 diyabetlilerde karışık bir öğün tüketimi sonrası oluşan kan glukozu dalgalanmalarını önlemede karbonhidrat sayımına dayalı algoritmalar yetersiz kalmakta, karbonhidrat sayımına ek olarak besinin yağ, protein ve Gİ'lerine göre de insülin dozu ayarlamalarının yapılması gerektiği savunulmaktadır.^{2,11,18} Amerikan Diyabet Birliği (ADA), 2015 yılında yayımladığı rehberde, karbonhidrat sayımında uz-

manlaşmış bireylerin aynı zamanda protein ve yağların glisemik etkileri konusunda da eğitim almalarını önermektedir.¹⁹

Bu çalışmada, yoğun insülin tedavisi alan Tip 1 diyabetli bireylerde diyet yağ, protein ve Gİ'nin postprandiyal glukoz konsantrasyonlarına etkisi ve insülin uygulamalarındaki kullanımı irdelenmiştir.

■ DİYET YAĞLARININ POSTPRANDİYAL GLİSEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Protein ve karbonhidratların aksine yağlar nadiren tek başına tüketilebilen makro besin öğeleridir. Bu nedenle yağların kan glukozu üzerine etkileri genellikle karbonhidrat içeren bir öğünle beraber değerlendirilmektedir. Diyetteki yağların %90'ından fazlası triaçilgliseroller (TAG)'den oluşmaktadır. Genellikle kan glukoz seviyeleri üzerinde TAG'lerin rolleri bulunmaktadır. TAG'ler Tip 1 diyabette glisemik yanıtı dört farklı mekanizma ile etkilemektedir;⁷

(1) Yağların glukoneogenezi, (2) Serbest yağ asitleri [free fatty acids (FFAs)]'nin direkt etkisi, (3) Hormonlar üzerine etkileri, (4) Gastrik boşalma üzerine etkileridir.

1. TAG'den hidrolize olan gliserol, prövata metabolize olup glukozu sentezlenmektedir. Ancak, TAG'lerin ağırlığının yalnızca %5-15'ini gliserol oluşturmakta ve gliserolün sadece bir kısmı glukozu çevrilip glikolitik yolağa girmektedir.⁷

2. Dolaşımdaki FFA'ların doğrudan insülin direncine neden olduğu bildirilmektedir.¹¹ Yapılan bir çalışma, diyet yağlarının gecikmiş hiperglisemik etkisinin mekanizmasını hepatik glukoz üretiminin artması ve FFA kaynaklı insülin direnci ile açıklamaktadır.²⁰

3. Diyet yağları glukagon, glukagon benzeri peptid 1 [glucagon-like peptide-1 (GLP-1)], gastrik inhibitör polipeptid ve grelin gibi glisemik regülasyonda rolü olan hormonların salınımını değiştirmektedir.⁷ Lodefolk ve ark., yüksek yağlı diyetin GLP-1 sekresyonunu düşük yağlı diyetle göre daha fazla artırdığını, glukagon seviyelerini düşürdüğünü ve böylece glukoz konsantrasyonlarında azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir.²¹

4. Gastrik boşalma postprandiyal glisemide majör belirleyicidir. Öğüne yağ eklenmesi karbonhidratların gastrik boşalma hızını geciktirmektedir. Gecikmiş gastrik boşalma, glisemik yanıtı erken postprandiyal periyotta azaltmakta, hipoglisemi riskini artırmaktadır. Ayrıca, glukoz yanıtının pik zamanında ve amplitüdünde artışa neden olup, geç postprandiyal dönemde hiperglisemi süresini uzatabilmekte ve bu durum iyi glisemik kontrol için sorun teşkil etmektedir.^{5,7} Yapılan bir çalışmada, akşam öğünü sonrası tüketilen yağlı besinlerin nokturnal hiperglisemi sıklığını artırdığı belirtilmektedir.²² Ayrıca, gastroparezisi olan Tip 1 diyabetli bireylerin, normal gastrik boşalması olan Tip 1 diyabetlilerden ilk iki postprandiyal saat içinde daha az insülin ihtiyacına sahip olduğu ifade edilmektedir.²¹

Garcia-Lopez ve ark.nın yaptığı çalışmada, Tip 1 diyabetlilere aynı karbonhidrat (50 g) fakat farklı yağ (8,9 g ve 37,4 g) içeriğine sahip iki öğün tükettirilmiştir. Yüksek yağlı diyet, düşük yağlı diyete göre daha yüksek ve yavaş düşen bir postprandiyal glisemik yanıtı neden olmuştur. En yüksek glukoz değerlerine birinci öğün tüketimi sonrası 60. dk'da, ikinci öğün tüketimi sonrası 90. dk'da ulaşılmıştır.²³ Smart ve ark.nın, Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda yaptığı çalışmada, 30 g karbonhidrat içeren öğüne 35 g diyet yağı eklenmesinin ilk olarak 90 dk'ya kadar olan sürede glisemik seyri azalttığını ve 3. saatten itibaren postprandiyal glisemik yanıtta anlamlı derecede yükselmelere (5 saatte kan glukozu seviyesinde 2.3 mmol/L yükselme) neden olduğu gösterilmiştir.⁵ Benzer şekilde Wolpert ve ark.nın çalışmasında yağ içeriği yüksek (60 g) öğünün, yağ içeriği düşük (10 g) öğünden daha geç glisemik etkiye neden olduğu ve ortalama %42 daha fazla insülin gerektirdiği saptanmıştır.⁶

■ DİYET PROTEİNLERİNİN POSTPRANDİYAL GLİSEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Tip 1 diyabetlilerde diyet proteinlerinin gecikmiş ve uzamış postprandiyal glisemik seyre neden olduğu bildirilmektedir. Bununla ilgili iki farklı mekanizma öne sürülmektedir:⁷

(1) Glukoz homeostazını etkileyen hormonlarda değişiklik, (2) Glukoneogenik yollarla aminoasitlerin glukoz dönüşmesi şeklindedir.

1. Protein, glukagon salınımı için güçlü bir uyarıcıdır. Yüksek proteinli öğünlerin tüketimi hem sağlıklı bireylerde hem de Tip 1 diyabetlilerde plazma glukagon döngüsünü artırmaktadır. Yeterli insülin olmadığı durumlarda plazma glukagon seviyelerindeki artış postprandiyal hiperglisemiye neden olmaktadır.^{7,24} Öğünün protein içeriği aynı zamanda kortizol, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1 ve grelin gibi bazı hormonları da etkilemektedir. Ancak, bu hormonal değişikliklerin postprandiyal glukoz seviyelerini nasıl etkilediği çok net değildir. Yapılan bir çalışmada, yüksek proteinli öğünden sonra prandiyal insülin direnci ve ekzojen insülin ihtiyacını artıran kortizol yanıtında yükseliş saptanırken, diğer bir çalışmada böyle bir durum tespit edilememiştir.^{13,25}

2. Aminoasitler glukoz (glukogenik aminoasitler) veya keton cisimciklerine dönüşerek (ketojenik aminoasitler) enerji kaynağı olarak görev almaktadır. Dolaşımdaki insülin yetersiz olduğu zaman karaciğer tarafından glukogenik aminoasitlerin "uptake"i olmakta ve glukoneogenezin artması sonucu kan glukoz seviyeleri yükselmektedir.⁷ Tip 1 diyabetliler üzerinde yapılan bir çalışmada, protein kısıtlanması ile bireylerin insülin ihtiyacında ve ortalama kan glukoz seviyelerinde azalma gözlenmiştir. Bu etkinin glukogenik aminoasitlerin kullanılabilirliğinin azalmasına bağlı olarak meydana geldiği bildirilmektedir.²⁶

Yoğun insülin tedavisi alan Tip 1 diyabetliler üzerinde yapılan çalışmalarda, protein eklenmiş öğünlerle standart öğünler karşılaştırılmıştır. Protein içeriği yüksek öğünlerin 2-5 saatlik postprandiyal periyotta daha yüksek glisemik seyre neden olduğu saptanmıştır.^{5,13,23,27,28} Peters ve ark.nın çalışmasında, protein eklenmiş öğün sonrası erken glukoz yanıtı standart öğün ile benzer bulunurken, geç glukoz yanıtı artış gözlenmiştir. Ayrıca, protein eklenmiş öğün sonrası geç insülin ihtiyacı daha fazla bulunmuştur.¹³ Bir başka çalışmada ise 30 g karbonhidrata 35 g protein ilavesinin kan glu-

koz seviyesini 5 saatte 2,6 mmol/L artırdığı, yüksek proteinli öğün tüketiminin hipoglisemi gelişiminde anlamlı derecede azalmaya neden olduğu bildirilmiştir.⁵

Proteinlerin karbonhidratlarla veya tek başına tüketilmelerinin farklı etkilere neden olabileceği de ifade edilmektedir.⁹ Yapılan bir çalışmada, Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda, tek başına tüketilen 12,5-50 g proteinin glisemiye etkilemediği, ancak ≥ 75 g protein tüketiminin 180. dk'dan 300. dk'ya kadar olan postprandiyal dönemde gecikmiş, uzamış ve yükselmiş bir glisemik seyre neden olduğu saptanmıştır. Kan glukoz seviyesinin protein alımını takiben 100 dk sonra yükselmeye başladığı ve 5 saat sonra pik noktasına ulaştığı saptanmıştır. Ayrıca, ≥ 75 g proteinin sağladığı bu pik kan glukoz değeri, insülin verilmeden 20 g glukozun sağlayacağı pik kan glukoz değeriyle benzer bulunmuştur.²⁹

YAĞ VE PROTEİN KOMBİNASYONUNUN POSTPRANDİYAL GLİSEMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Protein ve yağların karışık bir öğün içerisinde birlikte tüketilmelerinde, postprandiyal glisemi üzerine etkilerinin tek başlarına tüketilmelerinden daha fazla olduğu belirtilmektedir.^{5,12}

Smart ve ark.nın çalışmasında, yüksek yağlı/yüksek proteinli öğün tüketimi, düşük yağlı/düşük proteinli öğünle karşılaştırıldığında 150. dk'dan sonra daha yüksek glukoz seyrine neden olduğu bildirilmiştir. Çalışma sonucuna göre, 30 g karbonhidrat içeren öğüne 30 g yağ ve 40 g protein eklenmesinin postprandiyal glisemik yanıtta 5,4 mmol/L'lik artışa neden olduğu saptanmıştır.⁵ Bir başka çalışmada, düşük proteinli ve düşük yağlı bir öğün tüketildiği zaman kan glukoz seviyelerinin 1 saat sonra pik noktasına ulaştığı ve 3 saatte preprandiyal seviyeye döndüğü, ancak aynı öğüne yağ ve protein eklendiği zaman kan glukoz seviyelerindeki pikin 30 dk geciktiği, tüm 3 saatlik süre boyunca yüksek kaldığı ve preprandiyal seviyeye dönmediği belirtilmektedir.²³ Neu ve ark.nın çalışmasında, diyabetli bireylere karbonhidrat içerikleri aynı (70 g), fakat yağ içerikleri (19 ve 52 g) ve protein içerikleri (28 ve 110 g) farklı 2 akşam

öğünü tükettirilmiştir. Standart öğüne yapılan 82 g protein ve 33 g yağ ilavesinin 12 saat boyunca glukoz yanıtında %40 artışa neden olduğu, pik glukoz seviyelerine standart öğünden 2-3 saat sonra, yüksek yağlı ve yüksek proteinli öğünden 6 saat sonra ulaşıldığı bulunmuştur.¹⁸

GLİSEMİK İNDEKSİN POSTPRANDİYAL GLİSEMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Çalışmalarda karbonhidratların hem miktarının hem de kaynağının postprandiyal glukoz ve insülin yanıtında önemli belirleyiciler olduğu savunulmaktadır.²⁹⁻³² Öğünler benzer makro besin ögesi kompozisyonuna sahip olsalar da sindirim ve emilimleri farklı hızlarda olup, farklı glisemik yanıtlara yol açabilmektedirler. Mevcut klinik uygulamalarda, prandiyal insülin gereksinmesinin hesaplanmasında toplam karbonhidrat miktarı kullanılmaktadır. Ancak, karbonhidrat tipinin de insülin ihtiyacına ve dağılımına etki edebileceği belirtilmektedir.^{2,33,34}

Gİ, karbonhidrat içeren besinlerin kan glukozunu yükseltme potansiyellerine dayanan bir sıralama sistemidir.³⁰ Glisemik yük (GY) ise besinin yenilen miktarının kan glukozuna etkisini gösteren bir ölçümdür.² Tip 1 diyabette Gİ'nin glisemik kontrolle doğrudan ilişkili olduğu bildirilmektedir.^{16,29-32} Yoğun insülin tedavisi alan Tip 1 diyabetlilerde, Gİ'nin postprandiyal glisemi üzerine etkisinin incelendiği çalışmalarda, yüksek Gİ'li besinler veya öğünlerle düşük Gİ'li besinler veya öğünler karşılaştırılmış, diyet ile Gİ'nin düşürülmesinin daha iyi glisemik kontrol sağladığı bildirilmiştir.^{2,16,29-32,35}

Mohammed ve ark., eğri altındaki artış alanının Gİ ile yakından ilişkili olduğunu saptamışlardır. Yüksek Gİ'li öğün, düşük Gİ'li öğünle karşılaştırıldığında 30. ve 180. dk arasındaki bütün zaman noktalarında daha yüksek postprandiyal glukoz seyrine neden olmuştur.³⁰ Elleri ve ark.nın yaptığı çalışmada ise düşük GY (GY=54)'li öğün plazma glukozunda uzun süreli ve yavaş bir yükseliş meydana getirmiş ve 153±104 dk içinde 11,7±2,7 mmol/L'lik belirgin olmayan bir kan glukozu pikine neden olmuştur. Yüksek GY (GY=105)'li öğün

tüketiminden 98±29 dk sonra 13,8±3,5 mmol/L'lik erken ve belirgin bir kan glukozu piki oluşturmuştur.³¹ Bir başka çalışmada, 60 g karbonhidrat içeren bir öğün tüketiminden 3 saat sonra, kan glukoz seviyelerindeki yükselişin 3,91 ve 8,44 mmol/L arasında olduğu saptanmıştır. Bu durumda, 15 g karbonhidrat içeren bir besinin, kan glukoz seviyelerini besinin Gİ'sine bağlı olarak 1-2 mmol/L artırabileceği belirtilmiştir.²

Bazı çalışmalarda düşük Gİ'li besinlerin, yüksek Gİ'li besinlere göre daha fazla hafif hipoglisemiye neden olduğu belirtilmektedir.^{29,30,32} Yapılan bir çalışmada, Gİ ve hipoglisemi zamanı arasında anlamlı derecede korelasyon olduğu ve Gİ'deki her 1 birim artışın hipoglisemiyi 1 dk geciktirdiği ifade edilmektedir.³⁰

DİYET YAĞ VE PROTEİNLERİ İÇİN İNSÜLİN BOLUS DOZU, BOLUS ZAMANI VE TİPİNİN BELİRLENMESİ

Hem yağ hem de proteinlerin postprandiyal glisemiyi yükseltmesinden dolayı, bu makro besin öğeleri için insülin dozu ayarlamasında etkin stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır. Postprandiyal kan glukozu üzerine besin öğelerinin bireysel etkilerinden çok genel etkilerinin alınması gerektiği savunulmaktadır. Yağ ve/veya proteinlerin uzamış glisemik etkilerini kapsayacak şekilde insülin etki sürelerinin genişletilmesi gerekmekte ve toplam dozun artırılmasına ihtiyaç duyulabilmektedir.^{5,7,12}

Karbonhidrat, yağ ve protein içerikleri değişen öğünler için insülin uygulama yöntemlerine karar verirken makro besin öğelerinin hem erken hem de geç postprandiyal glisemik yanıt üzerine etkilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Erken postprandiyal dönem yönetimi öğünün insülin dozunun ayarlanmasında ilk basamak olup, bu dönemdeki değişiklikler geç postprandiyal dönemi etkilemektedir.⁷

Optimal prandiyal bolus zamanını araştıran çalışmalarda, insülin dozunun öğüne başlamadan önce uygulanmasının geciktirilmesiyle karşılaştırıldığında daha iyi bir glisemik kontrol sağladığı belirtilmektedir.³⁵⁻³⁷ Smart ve ark., yağ içeriği yüksek öğün tüketimi sonrası ani postprandiyal glukoz

yükselişi zayıf olsa da öğünün karbonhidrat içeriği için hâlâ insülin ihtiyacı bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle, yüksek yağlı öğünlerde insülin enjeksiyonunun geciktirilmesinin istenmeyen postprandiyal hiperglisemiye yol açabileceği ifade edilmektedir.⁵ Yapılan iki farklı çalışmada, yağ ve protein içeren yüksek karbonhidratlı öğünler için insülin dozunun öğünden 15 dk önce uygulanmasının postprandiyal ani glukoz pikleri üzerinde olumlu etkiler yaratarak daha iyi glukoz profili sağladığı bildirilmektedir.^{36,38,39} Ancak, pratikte insülin dozunun öğünden 15 dk önce uygulanmasının bazı bireyler için zor olduğu ve bu durumun insülin dozunun unutulmasıyla sonuçlanabileceği belirtilmektedir. Bu açıdan, tüm diyabet yönetimi önerilerinde olduğu gibi bu önerilerin de bireylere uygun hâle getirilmesi savunulmaktadır.⁷

İnsülin pompa tedavisi uygulanan hastalarda insülin gönderme şekli ayarlanabilmektedir. Öğün için bolus uygulaması standart bolus (bütün doz 5 dk içinde gönderilir), kare dalga bolus (bolus dozu seçilen süre içinde sabit bir hızla gönderilir) veya her ikisinin kombinasyonu şeklinde çift dalga bolus (bolusun belli bir miktarı standart bolus olarak kalanı ise istenen süre içinde kare dalga bolus olarak sabit hızla gönderilir) olarak yapılmaktadır.^{7,23}

Standart bolus olarak uygulanan hızlı etkili insülinlerin etki sürelerinin yağ ve proteinlerin neden olduğu geç glisemik etkiyi karşılayacak kadar uzun olmadığı, kare dalga bolusların ise ani postprandiyal kan glukoz seviyesi yükselişlerini (yükselme hızı keskin olmasa da) kontrol edemediği belirtilmektedir.⁴⁰⁻⁴² Çalışmaların çoğunda, pompa tedavisi uygulanan Tip 1 diyabetlilerde yüksek yağ ve/veya protein içeren öğünler için en etkili bolus şeklinin çift dalga bolus olduğu ifade edilmektedir.⁴²⁻⁴⁵ Chase ve ark.nın yaptığı çalışmada, yağlı pizza ve tiramisü öğünü için en iyi postprandiyal glisemiyi çift dalga bolus uygulamasının sağladığı saptanmıştır.⁴² Benzer şekilde Jones ve ark. da yüksek yağlı pizza öğünü için 8 saatlik çift dalga bolus uygulanmasının ortalama kan glukozu seviyelerini standart bolusa göre anlamlı derecede azalttığını ifade etmişlerdir.⁴³ Bir başka çalışmada da insülin pompa tedavisi uygulanan bireylerde, standart bolusla çift dalga bolus uygula-

ması karşılaştırılmış, en uygun bolus tipinin öğünden 15 dk önce uygulanan standart bolus olduğu belirlenmiştir. Ancak bu çalışmada, öğünde tüketilen pizza çeşidinin diğer çalışmalarda tüketilen pizza çeşitlerine göre karbonhidrat içeriğinin daha yüksek, yağ içeriğinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır.³⁹

Önemli miktarlarda yağ ve/veya protein içeren düşük karbonhidratlı öğünlerde erken postprandiyal dönemde görülen hipoglisemi endişe yaratmaktadır. Bireyler, insülin dozunun hepsini önden uyguladıklarında öğünden sonra sıklıkla hipoglisemi yaşadıklarını bildirmektedir. Bu tarz öğünlerde total dozun besinin emilimi ile eşleşmesi için uzun bir periyotta gönderilmesinin ve insülin dozunun başlangıçta azaltılması, ancak ikinci fazda artırılmasının gerekliliği savunulmaktadır. Günlük çoklu doz uygulamalarında, erken hipoglisemi riskini azaltmak için insülin tipi değişikliği de bir seçenek olarak görülmektedir. Gastrik boşalmanın geciktiği ve başlangıç postprandiyal glukoz yükselişlerinin keskin olmadığı yüksek yağlı öğünlerde, yavaş başlangıçlı ve uzun süreli etkisinden dolayı regüler insülin kullanımının bir avantaj sunabileceği belirtilmektedir.^{5,7}

Öğünün yağ ve protein içeriği için insülin dozu hesaplamasında iki farklı algoritma oluşturulmuştur. Bunlardan biri yağ ve/veya protein içeren öğünlerin insüline ihtiyacının olduğunu ve insülin dozunun karbonhidrat içeren besinler ve yağ ve/veya protein içeren besinler için ayrı ayrı hesaplanması gerektiğini savunan Pańkowska'nın algoritmasıdır. Bu yöntemde, 100 kcal yağ ve/veya protein içeren besinler 1 yağ-protein (y-p) ünitesi olarak kabul edilmektedir. Bir y-p ünitesi ise 10 g karbonhidrata eş değerdir. Ek insülin dozu y-p ünite sayısına bağlı olarak 3-8 saat içinde çift dalga bolus şeklinde uygulanmaktadır. Karbonhidrat içeriğine göre standart bolus, y-p ünitesine göre de kare dalga bolus uygulaması yapılmaktadır.⁴⁵ Pańkowska'nın algoritması kullanılan iki klinik çalışmada, çift dalga bolus uygulaması ve karbonhidrat sayımına ek olarak y-p sayımının daha iyi glisemik kontrol sağladığı, postprandiyal glukoz seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir. Ancak, karbonhidrat sayımıyla karşılaştırıldığında bu

metodun klinik olarak önemli derecede hipoglisemiye neden olduğu ifade edilmektedir.^{9,12}

Brand-Miller ve ark., Pańkowska'nın algoritmasına alternatif olarak prandiyal insülin dozu belirlemek için gıda insülin indeksi [food insulin index (FII)] metodunu öne sürmüşlerdir. FII, sağlıklı bireylerde besinlerin 1.000 kJ içeren porsiyonlarının oluşturduğu fizyolojik insülin ihtiyacını gösteren bir ölçümdür.⁴⁶ Bu yöntem kullanılarak yürütülen iki farklı çalışmada, FII algoritmasının 3-4 saatlik postprandiyal periyot boyunca eğri altındaki alanda glukoz artışını ve pik glukoz seyrini azalttığı, kan glukoz seviyesinin normal aralıkta kalma süresini artırdığı belirtilmiştir. Ayrıca, hipoglisemi oluşumunda karbonhidrat sayımı ve FII algoritması arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir. Ancak yapılan çalışmalardaki kısa postprandiyal izlem süresinin yağ ve proteinlerin gecikmiş glisemik etkisini saptayamayabileceği belirtilmektedir.^{47,48}

Kapalı devre çalışmalarında, yüksek yağ ve/veya yüksek proteinli öğünler için insülin dozu ihtiyacının %42-125 artırılması gerektiği ileri sürülmektedir.^{6,47} Wolpert ve ark.'nın çalışmasında, öğüne 50 g yağ eklenmesinin insülin ihtiyacını 5 saatlik postprandiyal periyotta ortalama %42 artırdığı, ancak ek insüline rağmen anlamlı derecede hiperglisemi görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca, yüksek yağlı öğün için ek insülin dozu ayarlamalarında geniş bir farklılık da saptanmıştır (sırasıyla 2, 4, 5, 6, 7, 8 ve 11 bireyde %3, 33, 62, 28, 108,-17 ve 36). Yağ duyarlılığında önemli derecede bireyler arası farklılıkların olduğu ve uygulamanın kişiye özel olmasının gerekliliğinin altı çizilmektedir.⁶ Bell ve ark., insülin pompası kullanan hastalarda öğüne eklenen 35 g doymuş yağ ve 32 g protein için çift dalga bolus kullanmışlar (%30'u hızlı bir şekilde, %70'i 2,4 saate yayarak) ve ortalama insülin dozu artışını %78 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada da total doz artışında (%38-125), insülinin optimal bölünme oranı ve uygulama süresinde (%20/80-%50/50 ve 2-3 saat) geniş farklılıklar saptanmıştır.⁴⁷

Klinik uygulamalarda sadece proteinden oluşan ve 75 g'dan daha az protein içeren öğünlerin ek insülin uygulamasına gerek olmadığı, ancak en az 30 g karbonhidrat ve 40 g protein içeren öğünlerde

%15-20 ile başlayan insülin dozu artışları yapılabileceği belirtilmektedir. Yüksek yağlı öğünlerde (≥ 40 g) insülin dozunun başlangıç için %30-35 artırılabilceği, çift dalga bolusun %50/50 olarak 2-2,5 saatten başlayarak yayılması gerektiği bildirilmektedir. İnsülin dozu artışı, uygulama yüzdesi ve yayma süresi değişikliklerinin bireyin besin ögesi hassasiyetleri dikkate alınarak ve geriye dönük postprandiyal glukoz yanıtları değerlendirilerek yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.¹¹ İnsülin dozu artışı, uygulama yüzdesi ve yayma süresi değişikliklerinin bireyin besin ögesi hassasiyetleri dikkate alınarak ve geriye dönük postprandiyal glukoz yanıtları değerlendirilerek yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.¹¹ Günlük çoklu doz insülin uygulayan Tip 1 diyabetlilerde, insülin etki zamanının uzatılması oldukça zordur. Bu durumda insülin dozunun 2 ayrı enjeksiyonla bölünmüş olarak uygulanması önerilmektedir. Özellikle, yağ içeriği yüksek öğünlerde ek insülin bolusunun preprandiyal bolusun %30-35'i olacak şekilde öğünden 1 saat sonra uygulanabileceği, ancak pratikte bu uygulamanın etkisinin değerlendirilmesinin önemli olduğu belirtilmektedir.^{7,11}

Yapılan bir çalışmada, gece yatmadan önce tüketilen düşük yağlı (30 g karbonhidrat, 2,5 g protein, 1,3 yağ: 138 kcal) ve yüksek yağlı (30 g karbonhidrat, 2 g protein, 20 g yağ: 320 kcal) ara öğünler karşılaştırılmış ve 8 saatlik bir gece periyodundan sonra hiperglisemi ve hipoglisemi sıklığı bakımından her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.⁴⁹ Böyle bir durumda, yüksek yağlı küçük ara öğünlerin karbonhidrat içeriği için standart bolus uygulamasının ve gece bazalının geçici olarak %10 artırılmasının uygun bir yaklaşım olacağı ifade edilmektedir.⁷

GLİSEMİK İNDEKS İÇİN İNSÜLİN BOLUS DOZUNUN, BOLUS ZAMANI VE TİPİNİN BELİRLENMESİ

Günlük çoklu doz insülin uygulayan bireylerde düşük GI'li öğünler için optimal insülin tedavisini inceleyen bir çalışmada öğünden 15 dk önce uygulanan insülinin, öğünden 15 dk sonra uygulanan insülinde daha iyi glisemik kontrol sağladığı bil-

dirilmiştir.³⁵ Pompa tedavisi uygulanan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, düşük GI'li öğünlerde çift dalga bolus uygulaması (%50'si hızlı bir şekilde, %50'si 2 saate yayarak) standart bolusla karşılaştırıldığında, eğri altındaki postprandiyal glukoz alanını (AUC) %47 azalttığı görülmüştür.³⁴ Başka bir çalışmada ise yüksek GI'li öğünler için bolus dozu hesaplamasında, karbonhidrat/insülin oranının %30 artırılmasının hipoglisemi riskini artırmadan postprandiyal insülin yanıtını iyileştirdiği belirtilmektedir.¹⁵

Yüksek GI'li öğün tüketimini takip eden hızlı glukoz emilimi ve subkütan uygulanan insülinlerin etkilerinin nispeten gecikmiş olması, ani postprandiyal glisemik yükselişe neden olmaktadır. Yüksek GI'li öğün tüketimini takip eden glukoz emilimi ve insülin etkisi arasında daha iyi bir eşleştirme sağlamak için süper bolus uygulaması (başlangıçta insülin bolus dozunun artırılıp, geç postprandiyal periyotta bazal hızın azaltılması) önerilmektedir. Yüksek GI'li öğünler için preprandiyal insülin bolusunun erken gönderilmesinin (>20 dk), postprandiyal hızlı yükselişin baskılanmasında etkili olabileceği belirtilmektedir.¹¹

SONUÇ VE ÖNERİLER

Tip 1 diyabetlilerde glisemik yanıtı etkileyen temel faktör öğünün veya besinin karbonhidrat içeriği olsa da postprandiyal glisemi üzerinde diyet yağ, protein ve GI'nin de büyük etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Diyet yağ ve proteinlerinin tüketimlerinden 2-8 saat sonra postprandiyal glukoz yükselmelerine neden olmaktadır. Besinlerin GI'lerine göre glukoz yanıtı profilinde farklılıklar olabilmekte, yüksek GI'li öğünlerin kan glukoz düzeylerinde hızlı yükselmelere yol açabilmektedir. Bu nedenle insülin dozu ayarlamalarında sadece karbonhidrat içeriğinin değil, aynı zamanda öğünün genel kompozisyonunun da dikkate alınmasıyla daha iyi bir postprandiyal glukoz kontrolü sağlanabilecektir.

Ayrıca, yağ ve protein içeriği yüksek öğünler için insülin dozunun artırılması ve insülinin en az 2 saat boyunca çift dalga bolus şeklinde gönderilmesi postprandiyal glisemik yanıt üzerinde olumlu

etkiler yaratabilecektir. Yüksek GI'li öğünler erken postprandiyal dönemde daha çok, geç postprandiyal dönemde ise hipoglisemiden korunmak için daha az insülin ihtiyacı gerektirmektedir. Bunun için prandiyal insülin dozunun süper bolus şeklinde veya öğünden >20 dk önce uygulanması daha iyi bir glisemik profil sağlayabilecektir. Ayrıca, bireylerin besin öğeleri hassasiyetlerini belirlemele-

rinde ve karışık öğünler için uygulayacakları insülin dozlarını optimize etmelerinde gözlemsel yaklaşımlar gerekmektedir.

Bu nedenlerle diyet yağ, protein ve GI'nin glisemik etkilerini kontrol edecek insülin stratejilerinin oluşturulması ve klinik uygulamaya aktarılması konusunda daha fazla ve ileri düzeyde yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Nolte MS. Insulin therapy in insulin dependent (type 1) diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21(2):281-312.
2. MacDonald K, Lowe JM, Barker D, Mensch M, Attia J. Effect of popular takeaway foods on blood glucose levels in type 1 diabetes mellitus patients on intensive insulin therapy. *Int J Clin Pract* 2009;63(2):189-94.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993;329(14):977-86.
4. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable diatery freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomized controlled trial. *BMJ* 2002;325(7367):746-9.
5. Smart CE, Evans M, O'Connell SM, McElduff P, Lopez PE, Jones TW, et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care* 2013;36(12):3897-902.
6. Wolpert HA, Castillo AA, Smith SA, Steil GM. Dietary fat acutely increase glucose concentrations and insulin requirements in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(4):810-6.
7. Paterson M, Bell KJ, O'Connell SM, Smart CE, Shafat A, King B. The role of dietary protein and fat in glycaemic control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management. *Curr Diab Rep* 2015;15(2):61.
8. Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(2):133-40.
9. Kordonouri O, Hartmann R, Remus K, Bläsing S, Sadeghian E, Danne T. Benefit of supplementary fat plus protein counting as compared with conventional carbohydrate counting for insulin bolus calculation in children with pump therapy. *Pediatr Diabetes* 2012;13(7):540-4.
10. Dzygalo K, Szybowska A. Impact of insulins glulisine and aspart on postprandial glycemia after a high-glycemic index meal in children with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2014;170(4):539-45.
11. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care* 2015;38(6):1008-15.
12. Pańkowska E, Blazik 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.
13. Peters AL, Davidson MB. Protein and fat effects on glucose responses and insulin requirements in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1993;58(4):555-60.
14. Freckmann G, Hagenlocher S, Baumstark A, Jendrike N, Gillen RC, Rössner K, et al. Continuous glucose profiles in healthy subjects under everyday life conditions and after different meals. *J Diabetes Sci Technol* 2007;1(5):695-703.
15. Greole L, Golicki D, Blazik M, Pankowska E. Improving the estimation of meal-time insulin dose based on the glycaemic load of a meal in children with type 1 diabetes on insulin pump therapy: a randomized study. *J Diabetes Metab* 2014;5(9):1000435-10.
16. Parillo M, Annuzzi G, Rivelles AA, Bozzetto L, Alessandrini R, Riccardi G, et al. Effects of meals with different glycaemic index on postprandial blood glucose response in patients with Type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2011;28(2):227-9.
17. Bell KJ, King BR, Shafat A, Smart CE. The relationship between carbohydrate and meal time insulin dose in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2015;29(8):1323-9.
18. Neu A, Behret F, Braun R, Herrlich S, Liebrich F, Loesch-Binder M, et al. Higher glucose concentrations following protein- and fat-rich meals - the Tuebingen Grill Study: a pilot study in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015;16(8):587-91.
19. American Diabetes Association. [Approaches to glycaemic treatment]. *Standards of Medical Care in Diabetes*. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl. 1):S41-8.
20. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 1996;97(12):2859-65.
21. Lodefalk M, Aman J, Bang P. Effects of fat supplementation on glycaemic response and gastric emptying in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008;25(9):1030-5.
22. Desjardins K, Brazeau AS, Strchar I, Leroux C, Gingras V, Rabasa-Lhoret R. Association between post-dinner dietary intakes and nocturnal hypoglycemic risk in adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;106(3):420-7.
23. García-López JM, González-Rodríguez M, Pazos-Couselo M, Gude F, Prieto-Tenreiro A, Casanueva F. Should the amount of fat and protein be taken into consideration to calculate the lunch prandial insulin bolus? Results from a randomized crossover trial. *Diabetes Technol Ther* 2013;15(2):166-71.
24. Franz MJ. Protein and diabetes: much advice, little research. *Curr Diab Rep* 2002;2(5):457-64.
25. Slag MF, Ahmad M, Gannon MC, Nuttall FQ. Meal stimulation of cortisol secretion: a protein induced effect. *Metabolism* 1981;30(11):1104-8.
26. Larivière F, Chiasson JL, Schiffrin A, Taveroff A, Hoffer LJ. Effects of dietary protein restriction on glucose and insulin metabolism in normal and diabetic humans. *Metabolism* 1994;43(4):462-7.

27. Borie-Swinburne C, Sola-Gazagnes A, Gonfroy-Leymarie C, Boillot J, Boitard C, Langer E. Effect of dietary protein on post-prandial glucose in patients with type 1 diabetes. *J Hum Nutr Diet* 2013;26(6): 606-11.
28. Paterson MA, Smart CE, McElduff P, Lopez P, Morbey C, Attia J, et al. Influence of pure protein on postprandial blood glucose levels in individual with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes* 2014;63:A15.
29. Nansel TR, Gellar L, McGill A. Effect of varying glycemic index meals on blood glucose control assessed with continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes on basal-bolus insulin regimens. *Diabetes Care* 2008;31(4):695-7.
30. Mohammed NH, Wolever TM. Effect of carbohydrate source on post-prandial blood glucose in subjects with type 1 diabetes treated with insulin lispro. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;65(1):29-35.
31. Elleri D, Allen JM, Harris J, Kumareswaran K, Nodale M, Leelarathna L, et al. Absorption patterns of meals containing complex carbohydrates in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013;56(5):1108-17.
32. Lafrance L, Rabasa-Lhoret R, Poisson D, Ducros F, Chiasson JL. Effects of different glycaemic index foods and dietary fiber intake on glycaemic control in type 1 diabetic patients on intensive insulin therapy. *Diabet Med* 1998;15(11):972-8.
33. Bozzetto L, Giargini M, Alderisio A, Costagliola L, Giacco G, Riccardi G, et al. Glycaemic load versus carbohydrate counting for insulin bolus calculation in patients with type 1 diabetes on insulin pump. *Acta Diabetol* 2015;52(5):865-71.
34. O'Connell MA, Gilbertson HR, Donath SM, Cameron FJ. Optimizing postprandial glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes using insulin pump therapy: impact of glycemic index and prandial bolus type. *Diabetes Care* 2008;31(8):1491-5.
35. Ryan RL, King BR, Anderson DG, Attia JR, Collins CE, Smart CE. [Influence of and Optimal Insulin Therapy for al Low-Glycemic Index Meal in Children with Type 1 Diabetes Mellitus?]. *Diabetes Care* 2008;31:1485-90.
36. Scaramuzza AE, Iafusco D, Santoro L, Bosetti A, De Palma A, Spiri D, et al. Timing of bolus in children with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion (T1BoDI Study). *Diabetes Technol Ther* 2010;12(2): 149-52.
37. Jovanovic L, Giammattei J, Acquistapace M, Bornstein K, Sommermann E, Pettitt DJ. Efficacy comparison between preprandial and postprandial insulin aspart administration with dose adjustment for unpredictable meal size. *Clin Ther* 2004;26(9):1492-7.
38. Corby E, McFann K, Messer L, Gage V, VanderWel B, Horton L, et al. Timing of meal insulin boluses to achieve optimal postprandial glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010;12(3): 173-7.
39. De Palma A, Giani E, Iafusco D, Bosetti A, Macedoni M, Gazzarri A, et al. Lowering post-prandial glycemia in children with type 1 diabetes after italian pizza "margarita". *Diabetes Technol Ther* 2010;12(4):483-7.
40. Lindholm-Olinder A, Runefors J, Smide B, Kernell A. Post-prandial glucose levels following three methods of insulin bolusing: a study in adolescent girls and in comparison with girls without diabetes. *Pract Diabetes Int* 2009; 26(3):110-5.
41. Lopez P, Smart C, Morbey C, McElduff P, Paterson M, King BR. Extended insulin boluses cannot control postprandial glycemia as well as standard bolus in children and adults using insulin pump therapy. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2014;2(1):1-6.
42. Chase HP, Saib SZ, MacKenzie T, Hansen MM, Garg SK. Post-prandial glucose excursions following four methods of bolus insulin administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002;19(4):317-21.
43. Jones SM, Qarry JL, Caldwell-McMillan M, Mauger DT, Gabbay RA. Optimal insulin pump dosing and postprandial glycemia following a pizza meal using the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2005;7(2):233-40.
44. Lee SW, Cao M, Sajid S, Hayes M, Choi L, Rother C, et al. The dual-wave bolus feature in continuous subcutaneous insulin infusion pumps controls prolonged post-prandial hyperglycaemia better than standard bolus in type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17(4):211-6.
45. Pańkowska E, Szypowska A, Lipka M, Szpotańska M, Błazik M, Groele L. Application of novel dual wave meal bolus and its impact on glycated hemoglobin A1c level in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(5):298-303.
46. Bao J, de Jong V, Atkinson F, Petocz P, Brand-Miller JC. Food insulin index: physiologic basis for predicting insulin demand evoked by composite meals. *Am J Clin Nutr* 2009;90(4):986-92.
47. Bell KJ, Gray R, Munns D, Petocz P, Howard G, Colagiuri S, et al. Estimating insulin demand for-protein containing foods using the food insulin index. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68(9):1055-9.
48. Bao J, Gilbertson HR, Gray R, Munns D, Howard G, Petocz P, et al. Improving the estimation of mealtime insulin dose in adults with type 1 diabetes: the Normal Insulin Demand for Dose Adjustment (NIDDA) study. *Diabetes Care* 2011;34(10):2146-51.
49. Wilson D, Chase HP, Kollman C, Xing D, Caswell K, Tansey M, et al. [Low Fat vs High Fat Bad Time Snacks in Children Adolescents with Type 1 Diabetes]. *Pediatr Diabetes* 2008;9(4 Pt1):320-5.