



Özgün Araştırma / Original Article

## Tip 1 Diyabet Gelişme Riski UHT Ve Pastörize Sütle Beslenenlerde Düşük Olabilir!

Hüsnü Şahan Güran<sup>1</sup>, Zafer Pekkolay<sup>2</sup>, Aydın Vural<sup>1</sup>, Mehmet Emin Erkan<sup>1</sup>, Faruk Kılınc<sup>3</sup>, Alpaslan Kemal Tuzcu<sup>2</sup>

1 Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, 21280, Diyarbakır, Türkiye

2 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, 21280, Diyarbakır, Türkiye

3 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, 23119, Elazığ, Türkiye

Geliş: 20.12.2019; Revizyon: 01.04.2020; Kabul Tarihi: 08.04.2020

### Öz

**Amaç:** Erken çocukluk döneminde mide bariyerinin gelişmemesine bağlı olarak bağırsakların geçirgenliği artmaktadır. İnek sütü içindeki proteinler bağırsak bariyerini aşarak infanta geçmektedir. Bu proteinler antikor üretimini tetikleyerek pankreasta beta hücre yıkımına neden olmakta ve Tip 1 diyabetes mellitus oluşabilmektedir. Otoimmün hasarı tetikleyen etkenin insülin olabileceği düşünülmektedir. Bu kapsamda bu araştırmada farklı tip inek sütlerindeki insülin düzeylerinin belirlenmesi amaçlandı.

**Yöntemler:** İnek sütlerindeki insülin seviyelerinin belirlenmesi amacıyla 50 adet UHT, 50 adet pastörize, 50 adet devam sütü ve 10 adet organik devam sütü orijinal ambalajında olacak şekilde farklı süpermarketlerden toplandı. Herhangi bir işlem görmemiş ve çiğ olarak satılan 50 çiğ süt örneği ise 20 farklı mandıradan temin edildi.

**Bulgular:** UHT sütlerde ortalama insülin düzeyi  $0,019 \pm 0,009$  µg/L, pastörize sütlerde  $0,076 \pm 0,126$  µg/L, devam sütlerinde  $0,380 \pm 0,327$  µg/L, organik devam sütlerinde  $1,130 \pm 0,130$  µg/L ve çiğ sütlerde  $0,801 \pm 0,528$  µg/L olarak tespit edildi. İnsülin düzeyleri gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bulundu ( $P < 0,001$ ). UHT ve pastörize sütlerdeki insülin miktarlarının devam sütü, çiğ süt ve organik devam sütlerinden daha düşük olduğu belirlendi ( $P < 0,001$ ). Devam sütlerindeki insülin miktarlarının çiğ süt ve organik devam sütlerindeki miktarlardan daha düşük ( $P < 0,001$ ), organik devam sütlerindeki insülin miktarlarının ise çiğ sütlerdeki miktarlardan daha fazla olduğu tespit edildi ( $p < 0,029$ ).

DOI: 10.5798/dicletip.755733

**Correspondence / Yazışma Adresi:** H. Şahan Güran, Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, 21280, Diyarbakır, Türkiye, e-mail: sahanguran@yahoo.com

**Sonuç:** Bu araştırma sonuçları UHT ve pastörize süt örneklerindeki insülin düzeylerinin diğer süt tiplerine göre daha düşük olduğu ve bu sütlerin yaşamın ilk dönemlerindeki bebeklik çağında diğer süt tiplerinden daha güvenli olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Tip 1 diyabet, insülin, inek sütü.

## The Risk Of Developing Type 1 Diabetes May Be Lower In Those Fed UHT And Pasteurized Milk!

### Abstract

**Objective:** Permeability of the intestines increases due to the absence of gastric barrier in early childhood. Proteins in cow's milk cross the intestinal barrier and pass to the infant. These proteins induce beta cell destruction in the pancreas by triggering antibody production and Type 1 diabetes mellitus may occur. Insulin is thought to be the causative agent of autoimmune damage. In this study it aimed to determine insulin levels in different types of cow milk sold at retail level.

**Method:** Insulin levels of 50 ultra-high temperature (UHT) milk samples, 50 pasteurized milk samples, 50 follow on milk samples, 50 raw milk samples and 10 organic follow on milk samples were analyzed by ELISA.

**Results:** Mean insulin level of UHT milk samples was  $0,019 \pm 0,009$   $\mu\text{g/L}$ , pasteurized milk samples were  $0,076 \pm 0,126$   $\mu\text{g/L}$ , follow on milk samples were  $0,380 \pm 0,327$   $\mu\text{g/L}$ , organic follow on milk samples were  $1,13 \pm 0,130$   $\mu\text{g/L}$  and raw milk samples were  $0,801 \pm 0,528$   $\mu\text{g/L}$ . Insulin levels of all groups were found statistically different each other ( $P < 0,001$ ). However, insulin levels of UHT and pasteurized milk samples were statistically lower than follow on milk samples, raw milk samples and organic follow on milk samples ( $p < 0,001$ ). Insulin levels of follow on milk samples were lower than raw milk samples and organic follow on milk samples ( $p < 0,001$ ). Insulin levels of organic follow on milk samples were higher than raw milk samples ( $p < 0,029$ ).

**Conclusion:** This study results show that UHT and pasteurized milk samples contain less insulin than other type of the milk samples. UHT and pasteurized milk may be safer than other milk types especially earlier months of life.

**Keywords:** Type 1 diabetes, insulin, cow milk.

## GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu/insülin etkisinde defekt veya her iki nedenin de olduğu kronik metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır<sup>1</sup>. Tüm dünyada DM; Tip 1 DM, Tip 2 DM, Gestasyonel Diyabet ve diğer tipler olarak sınıflanmaktadır. Çocuk ve adolesanlarda sık görülen diyabet tipi olan tip 1 DM insülin üretiminden sorumlu olan pankreatik beta hücrelerinin hasarı ile sonuçlanan T-hücre-aracılı otoimmün bir hastalıktır<sup>2</sup>. Çocukluk çağının sık görülen kronik hastalıklarından biri olan insüline bağımlı diyabetes mellitus (Tip 1 DM), uzun dönemde gelişebilecek komplikasyonları nedeni ile önemli bir halk sağlığı problemi olarak görülmektedir<sup>3</sup>. Son yıllarda özellikle beş yaşından önce Tip 1 DM tanısı alan hasta sayısının hızla arttığı dikkati çekmektedir<sup>4</sup>. Küçük yaşlarda Tip 1 DM tanısındaki artışın

etyopatogenezinde, preeklampsi, gebelikte viral enfeksiyon geçirme, ileri anne yaşı, bahar aylarında doğum, yüksek doğum ağırlığı ile doğum, yenidoğan döneminde solunum problemlerinin olması ve sarılık yanında süt çocukluğu döneminde D vitamini eksikliği, ilk üç ay içinde inek sütü ile beslenme gibi faktörler öne sürülmektedir<sup>5,6</sup>. Anne sütündeki insülinin bebeklerde insüline tolerans gelişiminde yardımcı olduğu, ancak üç aydan önce inek sütüne başlananlarda bu toleransın olmadığı belirtilmektedir. Cinsiyet, mevsim, ırk, beslenme şekli ve enfeksiyon hastalıkları diyabetin ortaya çıkış yaşı ve insidansı üzerine etkili faktörlerdendir<sup>2</sup>. Yüksek enlemler ve/veya okyanus iklimi gibi yerlerde yaşamak, yetersiz güneşiğine maruziyet Tip 1 DM oluşumunda yeni belirlenen etyolojik faktörler arasında gösterilmektedir<sup>7</sup>. Bu etkenlerin yanı sıra süt çocuğu diyetine inek sütünün erken dahil edilmesinin Tip 1 DM oluşumunda rol

oynayabileceği ifade edilmektedir<sup>8,9</sup>. İnek sütü ve kolostrum kan orijinli insülin ve insülin benzeri gelişme faktörü 1 (IGF-1) gibi bazı hormon ve gelişme faktörlerini yapıları gereği düşük miktarlarda da olsa içermektedir<sup>10</sup>. Bu da inek sütünde bulunan insülin benzeri proteinlere karşı gelişen otoimmün yanıtın adacık hücre yıkımına neden olması ile ilişkilendirilmektedir<sup>11</sup>. Kısa süreli (<3 ay) anne sütü ile beslenen ve erken inek sütüne başlayanlarda Tip 1 DM sıklığının yaklaşık 1,5 kat arttığına işaret eden bilgilerde literatürde mevcuttur<sup>12</sup>. Bunun yanında hidrolize kazeinli mamalarla beslenen bebeklerde sığır insülinine karşı antikor oluşabileceği ve sığır insülininin erken çocukluk dönemindeki Tip 1 DM'ye neden olan proteinler arasında değerlendirilmektedir<sup>10</sup>. Villagrán-García ve ark. yaptıkları bir araştırmada pastörize veya çiğ inek sütü tüketen çocukların anne sütü ile beslenen çocuklara göre Tip 1 DM'e yakalanma olasılığının yüksek olduğunu bildirmiştir<sup>13</sup>. Aynı araştırmada pastörize veya çiğ inek sütü tüketen çocukların devam sütü tüketen çocuklara göre üç kat daha fazla Tip 1 DM görülme olasılığının olduğunu belirtmişlerdir. Türk Gıda Kodeksi İçme Sütleri Tebliği'ne göre Çiğ süt; Çiftlik hayvanlarının meme bezlerinden salgılanan, 40 °C'nin üzerinde ısıtılmamış veya eşdeğer etkiye sahip herhangi bir işlem görmemiş inek, koyun, keçi veya manda sütünü ifade eder<sup>14</sup>. Pastörizasyon ise sütteki patojen mikroorganizmaların vejetatif formlarının tamamının, diğer mikroorganizmaların büyük bir kısmının sayısını indirmek amacı ile yapılan, sütün raf ömrünü uzatan, en az seviyede fiziksel, kimyasal ve duyuşal değişikliklerle sonuçlanan ve en az 72 °C'de 15 saniye veya 63 °C'de 30 dakika veya diğer eşdeğer şartlarda gerçekleştirilen ısı işlemidir. Bu kapsamda pastörize içme sütü, çiğ sütün doğal ve biyolojik özelliklerine zarar vermeden pastörizasyon işlemi uygulanarak patojen mikroorganizmaların vejetatif formlarının tamamen, diğer mikroorganizmaların büyük bir

kısımının yok edilmesi ile elde edilen ve pastörizasyondan hemen sonra, kısa sürede 6 °C'yi geçmeyecek sıcaklığa soğutulan içme sütü olarak tanımlanmaktadır<sup>14</sup>. Pastörize sütler günlük süt olarak da bilinmekte olup, soğuk muhafaza altında satışa sunulmaktadır. Ultra High Temperature-UHT işlemi, oda sıcaklığında saklanabilen ticari olarak steril bir ürün üretmek amacı ile normal depolama şartlarında bozulmaya neden olacak tüm mikroorganizmaları ve sporlarını yok eden, en az 135 °C'de 1 saniyede, uygun zaman sıcaklık kombinasyonunda yüksek sıcaklıkta kısa süreli sürekli akış altında uygulanan ısı işlemidir<sup>14</sup>. UHT içme sütü, çiğ sütün kimyasal, fiziksel ve duyuşal özelliklerinde en az değişikliğe yol açarak bozulma yapabilen tüm mikroorganizmaların ve bunların sporlarının UHT işlemi ile yok edilerek opak ambalaj veya paketleme ile opak hale getirilen ambalajlara aseptik koşullarda dolum yapılması ile elde edilen içme sütüdür. Türk Gıda Kodeksi Bebek Formülleri ve Devam Formülleri Tebliği (Tebliğ No: 2019/14)'ne göre bebek sütü veya devam sütünün tamamen inek sütü veya keçi proteinlerinden üretilmesi zorunluluğu bulunmaktadır<sup>15</sup>.

Hayvansal orijinli gıdaların tüketimi ve insan üzerine etkileri ile güncel bilimsel tartışmaların yoğunlaştığı günümüz dünyasında farklı tip inek sütlerindeki insülin düzeylerinin bilinmesinin Tip 1 DM gelişimi ile ilişkisinin kurulmasında önemli olabileceği düşünülmektedir. Bu kapsamda bu çalışmada tüketici seviyesinde satışa sunulan çiğ veya farklı derecelerde ısı işlem görmüş inek sütlerindeki insülin miktarlarının belirlenmesi ve insülin düzeylerinin süt tipine göre değişiklik gösterip göstermediğinin ortaya konması amaçlanmıştır.

## YÖNTEMLER

### Çalışmanın Dizayını Ve Örneklerin Toplanması

İnek sütlerindeki insülin seviyelerinin belirlenmesi amacıyla bu çalışmada 50 adet UHT, 50 adet pastörize, 50 adet devam sütü ve 10 adet organik devam sütü orijinal ambalajında olacak şekilde farklı süpermarketlerden toplandı. Herhangi bir işlem görmemiş ve çiğ olarak satılan

50 çiğ süt örneği ise 20 farklı mandıradan temin edildi. Bu çalışmada materyal olarak kullanılan tüm süt örnekleri Diyarbakır ilinden toplandı. Orijinal ambalajında (pastörize ve UHT) satışa sunulan süt örneklerinin son kullanma tarihleri geçmemiş ve ambalaj bütünlüğü bozulmamış olmasına dikkat edilerek toplandı. Çiğ süt örnekleri ise herhangi bir ısıl işlem görmemiş ve günlük üretilmiş taze sütler olmasına dikkat edilerek soğuk zincir altında laboratuvara getirilerek aynı gün içinde analize alındı.

### İnsülin düzeyinin ELİSA ile belirlenmesi

Süt örneklerindeki insülin düzeyi üretici firmanın (Mercodia Bovine Insulin ELISA kiti) direktifleri doğrultusunda ELISA yöntemiyle belirlendi. Kısaca; standartlar ve hazırlanan süt örnekleri için yeterli sayıda kuyucuk, kuyucuk çerçevesine yerleştirildi. Standart solüsyonların ve hazırlanan örneklerin her birinden otomatik pipet ile 25 µl alınarak kuyucuklara aktarıldıktan sonra üzerine 100 µl enzim konjugat (peroxidase conjugated mouse monoclonal anti-insulin) ilave edildi ve iki saat oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra kuyucuklardaki sıvı boşaltılıp, kuyucuklar 700 µl PBS (%0.05 Tween 20) ile otomatik yıkayıcıda (Bio-Tek Instruments, Inc., EL X 50) altı defa yıkandı. Yıkanan her bir kuyucuğa 200 µl substrat (TMB) ilave edildi ve tekrar oda sıcaklığında 15 dakika bekletildikten sonra her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu ilave edilerek iyice karıştırıldı ve ELISA okuyucuda (Tecan

Sunrisemicro ELISA) 450 nm'de 30 dakika içinde okutulmuş sonuçlar değerlendirildi.

### İstatiksel Analiz

Süt tiplerine göre insülin düzeyleri arasındaki farklılık One Way Anova ve post hoc Bonferroni testleri SPSS 24 versiyonu kullanılarak istatistiksel açıdan analiz edildi. P<0,001 istatistiksel açıdan önemli kabul edildi.

## BULGULAR

Bu çalışmada analiz edilen UHT sütlerde ortalama insülin düzeyi 0,019±0,009 µg/L, pastörize sütlerde 0,076±0,126 µg/L, devam sütlerinde 0,380±0,327 µg/L, organik devam sütlerinde 1,130±0,130 µg/L ve çiğ sütlerde 0,801±0,528 µg/L olarak tespit edildi (Tablo I). İnsülin düzeylerinin gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli olduğu bulundu (P<0,001). UHT ve pastörize sütlerdeki insülin miktarının devam sütü, çiğ süt ve organik devam sütlerinden daha düşük olduğu belirlendi (P<0,001). Devam sütlerindeki insülin miktarları çiğ süt ve organik devam sütlerindeki miktarlardan daha düşük (P<0,001), organik devam sütlerindeki insülin miktarlarının ise çiğ sütlerdeki miktarlardan daha fazla olduğu tespit edildi (p<0,029). En yüksek insülin miktarı 3,000 µg/L ile çiğ sütlerde tespit edilirken en düşük miktarın 0,001 µg/L ile pastörize sütlerde olduğu belirlendi. Organik devam sütlerindeki insülin düzeylerinin 0,920 ile 1,360 µg/L arasında değiştiği ve süt tipleri arasında ortalama 1,130±0,130 µg/L ile en yüksek insülin miktarına sahip süt tipi olduğu saptandı (Tablo I).

**Tablo I:** Süt tiplerine göre insülin düzeylerinin dağılımı (µg/L) (N:210)

	n	En düşük	En yüksek	Ortalama±SD
Çiğ Süt	50	0,015	3,000	0,801±0,528
Pastörize Süt	50	0,001	0,501	0,076±0,126
UHT Süt	50	0,011	0,056	0,019±0,009
Devam Sütü	50	0,017	1,080	0,380±0,327
Devam Sütü (Organik)	10	0,920	1,360	1,130±0,130

*N: Analiz edilen toplam örnek sayısı n: Süt tiplerine göre analiz edilen örnek sayısıSD: Standart sapma\*Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemlidir (P<0,001).*

## TARTIŞMA

Bu çalışmada UHT ve pastörize sütlerdeki insülin miktarı diğer süt çeşitlerinden daha düşük bulundu. Aranda ve ark. (1991) inek sütü ve kolostrumunda ELISA yöntemi ile insülin varlığını araştırdıkları çalışmalarında, ilk gün sütünde 327 ng ml<sup>-1</sup>, 7. gün sütünde ise bu değer 46 ng ml<sup>-1</sup> stabil konsantrasyona ulaştığını bildirmiştir<sup>17</sup>. Malven ve ark. prepartum dönemdeki ineklerden elde edilen sütlerdeki 37.1±14.0 ng mL<sup>-1</sup> olan insülin konsantrasyonunun postpartum 4-6. günlerde 5.5±0.6 ng mL<sup>-1</sup> düzeyine düştüğünü saptamıştır<sup>18</sup>. Zagorski ve ark. koyun, keçi ve inek sütlerindeki insülin düzeyini araştırdıkları çalışmalarında en düşük insülin miktarını inek sütünde tespit ettiklerini ve bu hayvanların kolostrumlarındaki insülin düzeyinin normal sütlerden çok daha yüksek olduğunu bildirmiştir<sup>19</sup>. Ollikainen ve Muuronen 65, 72, 90 ve 135 °C'deki ısı uygulamalarının sütteki insülin üzerine etkisini inceledikleri araştırmalarında 65 ve 72 °C'de 15 saniyelik ısı işleminin insülin stabilitesi üzerine etkisinin olmadığını ancak 90 °C'lik ısıtmanın %36'lık, 135 °C'lik ısıtmanın ise %63'lik bir kayba neden olduğunu bildirmiştir<sup>10</sup>. Benzer şekilde çalışmamızda da UHT sütlerdeki insülin miktarı çiğ sütlerden daha düşük bulundu. Bu araştırmada inek sütü tipleri arasında en yüksek insülin düzeyi ortalama 1,133±0,135 µg/L ile organik devam sütlerinde bulunması organik süt üretimi için yetiştiriciliği yapılan ineklerin bakım, beslenme ve yaşam koşullarının organik olmayan yöntemlerle yetiştirilen ineklerden farklı olması ile ilişkilendirilebilir. Ancak organik devam sütlerindeki insülin miktarının daha yüksek bulunmuş olmasında tam olarak hangi faktör veya faktörlerin etkili olduğunu ifade etmek

mümkün olmamakla beraber bilimsel literatürde de bununla ilgili yapılmış herhangi bir araştırmaya rastlanılmamıştır.

Kaya ve ark. 5 yaşından küçük Tip 1 DM'li hastaların anne sütü alımı ile ilgili çalışmalarında ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenen çocuk sayısının %68,3 olduğunu ve çocukların çoğunun D vitamini desteği almamış olmasının Tip 1 DM açısından dikkat edilmesi gereken etmenler arasında olduğunu belirtmişlerdir<sup>20</sup>. Bu durum anne sütünün yeterli süre verilmeyen çocuklarda Tip 1 DM'nin daha kolay gelişebileceğini desteklemekte ve infantların inek sütü gibi muhtemel diğer hayvansal orijinli sütlerle beslenmesinin riskli olabileceğini düşündürmektedir.

Avrupa Birliği'nde 0-19 yaş arası Tip 1 DM'li hasta sayısının yaklaşık 300.000 olduğu ve her yıl yaklaşık 30.000 yeni vakanın olacağı tahmin edilmektedir. Türkiye'de ise yaklaşık 25.000 Tip 1 DM'li hasta bulunduğu bildirilmektedir<sup>21</sup>. Dünya ve Türkiye'de Tip 1 DM tanısı alan hastaların ne kadarının inek sütünün erken yaşlarda tüketilmesi sonucu bu hastalığın oluştuğu bilinmemektedir. Bu da bu çalışmada elde edilen sonuçların Tip 1 DM hastalığının oluşumu üzerine etkisinin ne olduğunun tahmin edilmesini zorlaştırmaktadır.

Sonuç olarak, bu araştırma sonuçları UHT ve pastörize sütlerdeki insülin düzeyinin diğer süt tiplerine göre daha az olduğunu ve bu sütlerin yaşamın ilk dönemlerindeki bebeklik çağında diğer süt tiplerinden daha güvenli olabileceğini göstermektedir. İnfantlarda Tip 1 DM gelişimini önlemek için UHT ve pastörize süt kullanımının mantıklı olabileceği görünmekte ancak farklı süt tiplerinin insülin ve Tip 1 DM ile ilişkisinin daha net bir şekilde ortaya koyulabilmesi için bu alanda daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

**Proje destek bilgileri:** Bu araştırma Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri

Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje No: 13 VF 124).

### **Teşekkür**

Bu araştırmanın laboratuvar aşamasının gerçekleştirilmesinde katkı sunan Gülcan Cimitay'a teşekkür ederiz.

### **Daha önce kongre vs sunum bilgileri:**

International Congress on Food of Animal Origin, 10-13 Kasım 2016, Near East University, KKTC. (Poster Sunum)

### **Etik Kurul Kararı:**

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje No: DÜBAP 13 VF 124).

**Declaration of Conflicting Interests:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** This study was financially supported by Dicle University Scientific Research Projects Coordination Unit (Project No: DUBAP 13 VF 124).

### **KAYNAKLAR**

1. Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122: 384-6.
2. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014; 383: 69-82.
3. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 481-97.
4. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Withdrawn: Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes

Atlas. *Diabetes Research and Clinical practice* 2019; 107843.

5. EURODIAB Infection and Vaccinations as Risk Factors for Childhood Type 1 DM: Multicentre Case-Control Investigation. EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 2000; 43: 47-53.

6. Cotellessa M, Barbieri P, Mazzella M, et al. High incidence of childhood type 1 diabetes in Liguria, Italy, from 1989 to 1998. *Diabetes Care* 2003; 26: 1786-9.

7. Chen YL, Huang YC, Qiao YC, et al. Climates on incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in 72 countries. *Scientific Reports* 2017; 7: 1-17.

8. Luopajarvi K, Savilahti E, Virtanen SM, et al. Enhanced levels of cow's milk antibodies in infancy in children who develop type 1 diabetes later in childhood. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 434-41.

9. Vaarala O, Ilonen J, Ruohtula T, et al. Removal of bovine insulin from cow's milk formula and early initiation of beta-cell autoimmunity in the FINDIA pilot study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 1072-4710.

10. Ollikainen P, Muuronen K. Determination of insulin-like growth factor-1 and bovine insulin in raw milk and its casein and whey fractions after microfiltration and ultrafiltration. *Int Dairy J* 2013; 28: 83-87.

11. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet* 2016; 387: 2340-8.

12. Gül A. Tip 1 Diabetes Mellitus'lu çocuk ve adolesan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul 2006.

13. Villagrán-García EF, Hurtado-López EF, Vásquez-Garibay EM, et al. Introduction of pasteurized/raw cow's milk during the second semester of life as a risk factor of type 1 diabetes

mellitus in school children and adolescents. *Nutr Hosp* 2015; 32: 634-7.

14. Türk Gıda Kodeksi İçme Sütleri Tebliği (Tebliğ No: 2019/12). <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/02/20190227-5.htm>

15. Türk Gıda Kodeksi Bebek Formülleri ve Devam Formülleri Tebliği (Tebliğ No: 2019/14). <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/07/20190702-5.htm>

16. SPSS version 24 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

17. Aranda P, Sanchez L, Perez MD, Ena JM, Calvo M. Insulin in bovine colostrum and milk: evolution throughout lactation and binding to caseins. *J Dairy Sci* 1991; 74: 4320-5.

mammary uptake of insulin and in concentrations of insulin and insulin-like growth factors in milk of dairy cows. *J Dairy Sci* 1987; 70: 2254-65.

19. Zagorski O, Maman A, Yaffe A, et al. Insulin in milk-a comparative study. *International Journal of Animal Sciences* 1998; 13: 241-4.

20. Yıldız K.N., and Kurtoğlu S. Tip 1 Diyabet Tanısı Almış 0-5 Yaş Grubu Çocukların Anne Sütü Alımı ve Beslenme ile İlgili Etmenlerin Değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 2014; 42: 116-24.

21. IDF Diabetes Atlas (9th edition) (2019). [https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF\\_Atlas\\_9th\\_Edition\\_2019.pdf](https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf)

18. Malven PV, Head HH, Collier RJ, Buonomo FC. Periparturient changes in secretion and