

Tip 1 diyabetli çocuklarda ilk başvuru bulgularının değerlendirilmesi

Aysun Bideci¹, Fatma Demirel², Orhun Çamurdan³, Peyami Cinaz⁴

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Doçenti, ²Pediyatri Yardımcı Doçenti, ³Pediyatri Uzmanı, ⁴Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Bideci A, Demirel F, Çamurdan O, Cinaz P. Department of Pediatrics, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey. Evaluation of findings of children with newly diagnosed type 1 diabetes. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 112-116.

While the incidence of type 1 diabetes mellitus (DM) has increased in recent years, clinical and laboratory findings of patients on admission have also changed. The aim of this study was to investigate the changes in clinical and laboratory data at the time of diagnosis. Thirty-two type 1 DM patients diagnosed between 1995 and 1999 (group 1) and 41 patients diagnosed between 2000 and 2004 were retrospectively evaluated. Glycosylated hemoglobin and blood glucose levels were found to be lower ($p<0.05$) and blood pH and bicarbonate levels were found to be higher in group 2 than in group 1 ($p<0.05$). Diabetic ketoacidosis incidence was 50.0% and 34.1% in group 1 and group 2, respectively. In conclusion, it seems that the ratio of type 1 diabetic patients presenting with severe ketoacidosis has decreased. This may lead to a significant decrease in morbidity rates in patients with type 1 diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, ketoacidosis, season, childhood.

ÖZET: Son yıllarda tip 1 diyabetin insidansında gözlenen artış ile birlikte, tanı anında hastaların klinik ve laboratuvar bulgularında bazı farklılıklar izlenmektedir. Bu çalışma tip 1 diyabetli çocuklarda ilk başvuruda klinik ve laboratuvar verilerinde zaman içinde ortaya çıkan değişiklikleri değerlendirmek amacıyla planlanmıştır. Bölümümüze 1995-1999 yılları arasında başvuran 32 (birinci grup) ve 2000-2004 yılları arasında başvuran 41 (ikinci grup) yeni tanı tip 1 diyabetli hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Başvurudaki glikozile hemoglobin ve kan şekeri düzeylerinin ikinci grupta birinci gruba göre anlamlı düşük, kan pH ve bikarbonat düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Birinci grupta yer alan hastalarda diyabetik ketoasidoz sıklığı %50.0 iken, ikinci grupta bu sıklığın %34.1'e gerilediği gözlemlendi. Zaman içinde tip 1 diyabetlilerde ağır ketoasidoz tablosu gelişmeden başvuruların arttığı izlendi. Bu durumun mortalite ve morbidite oranının düşmesine ve tedavide daha yüz güldürücü sonuçlar elde edilmesine olanak vereceği düşünüldü.

Anahtar sözcükler: diyabetes mellitus, ketoasidoz, çocukluk çağı, mevsim.

Son 20 yıldır pek çok ülkede 15 yaş altı çocuklarda tip 1 diyabetes mellitus (tip 1 DM) insidansında belirgin artış gözlenmekte, yeni tanı hasta sayısı her yıl %2-5 artmaktadır¹. Bu artışın nedenleri çok açık olmamakla birlikte daha çok çevresel faktörler suçlanmaktadır². Yapılan çalışmalarda, hasta sayısındaki artış ile birlikte, daha hafif semptomlarla başvuruların çoğaldığı, ağır ketoasidoz komasının giderek azaldığı ve beş yaş altındaki diyabetli çocuk sayısının arttığı bildirilmektedir²⁻⁷.

Yıllar içinde ortaya çıkan bu gelişmelerin, hastaların tanı anında hastaneye başvuru yakınmalarında, ilk muayene bulgularında, laboratuvar verilerinde ve acil tedavi gereksinimlerinde ne tür değişikliklere yol açtığı çok açık değildir. Bu çalışma tip 1 DM'li çocukların hastaneye ilk başvurularında klinik bulgu, laboratuvar değerleri ve tedavi yaklaşımında zaman içinde ortaya çıkan değişiklikleri değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bölümümüzde 1995 ve 2004 yılları arasında izlenen yeni tanı tip 1 DM'li hastalar retrospektif olarak incelendi. Dosya bilgileri eksik olan ve ilk tedavisi başka merkezlerde başladıktan sonra hastanemize gönderilenler çalışma dışı bırakıldı. Zaman içinde ortaya çıkan farklılıkları değerlendirmek amacıyla 1995-1999 yılları arasında başvuran 32 hasta birinci grup, 2000-2004 yılları arasında başvuran 41 hasta ikinci grup olarak sınıflandırıldı. Tip 1 DM tanısında poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi semptomların yanı sıra, tanı anında 200 mg/dl üzerinde kan şekere eşlik eden insülin, C-peptid düşüklüğü temel alındı^{8,9}. Klasik diyabet yakınmaları yanında obesite, hiperinsülinemi (insülin düzeyi >20 IU/ml) ve akantozis nigrikans saptanan ve ailesinde tip 2 diyabet öyküsü olan hastalar tip 2 diyabet tanısı aldı. Ketoasidoz dışı daha hafif diyabet tablosunda başvurup, obes olmayan, insülin ve C-peptidi düşük olmakla birlikte, ailesinde en az iki kuşakta 25 yaşın altında erken başlangıçlı diyabet öyküsü olan hastalara MODY (maturity onset diabetes of youth) tanısı kondu⁸⁻¹⁰. Tip 2 diyabet ve MODY tanılı hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların cinsleri, tanı anındaki yaşları, başvuru yakınmaları, başvuru mevsimi kaydedildi. Laboratuvar incelemelerinden başvuru anındaki kan şekeri, kan pH ve bikarbonat (HCO₃) değerleri, insülin, C-peptid, HbA1c, kan ketonu, sodyum, potasyum düzeyleri, kan osmolaritesi, insülin otoantikor (IAA), adacık hücre antikor (ICA), glutamik asid dekarboksilaz antikor (GADA), tirozin fosfataz antikor (IA2) pozitifliği, intravenöz sıvı ve insülin tedavi süresi ve deri altı insülin uygulamasına geçiş zamanı kayıt edildi.

Başvuru anında kan şekeri 300 mg/dl'nin üzerinde, kan pH'sı 7.30'un ve HCO₃ 15 mEq/L altında olan, ketonüri ve glukozüri saptanan, kan ketonu 1/2 dilüsyonda pozitif veya (bakılabilenlerde) 3.5 mmol/L üzerinde saptanan hastalar DKA olarak tanımlandı⁸.

Hiperglisemiye eşlik eden ketonemi ve ketonürisi olan, ancak kan pH'sı 7.30'un ve HCO₃ 15 mEq/L'nin üzerinde olan hastalar ketoasidoz olmadan hastaneye başvuran hastalar grubuna alındı^{8,9}.

Bilincin tam olarak kaybı durumunda "koma", bilinçteki değişikliklerin diğer tüm şekilleri için (letarji, somnolans, konfüzyon ve dezorientasyon) "bilinç düzeyi değişikliği" tanımlaması kullanıldı⁷.

Verilerin değerlendirilmesinde Student t testi ve khi-kare testi kullanıldı; p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

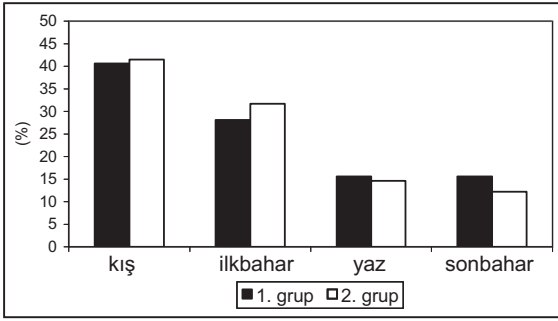
Tip 1 diyabet tanısı alan hastaların tanı anında bakılan insülin ve C-peptid düzeyi ortalamaları sırasıyla 3.45±2.6 mU/mL ve 0.76±0.6 ng/mL olup, normalin altında bulundu.

Çalışmada yer alan hastalar yaş dağılımı açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında fark bulunmadı, gruplar kendi içinde 0-4, 5-9, 10-16 yaş dilimlerine bölündüğünde ikinci grupta 0-4 yaş arası grupta diyabetli çocuk sayısında artış olmakla birlikte bunun istatistiksel anlam taşımadığı saptandı (Tablo I). Cinsiyet dağılımı ve başvuru mevsimi açısından da iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo I); (Şekil 1).

Tablo I. Tip 1 diyabetli hastalarda klinik bulgular

Bulgular	1. Grup (1995-1999)	2. Grup (2000-2004)	p değeri
Hasta sayısı	32	41	
Yaş (yıl)	9.7±4.2 (2.6-15.8)	9.5±4.3 (1.0-16.0)	AD
Yaş grupları (%)			
0-4 yaş	3 (9.4)	6 (14.6)	AD
5-9 yaş	10 (34.4)	12 (31.7)	AD
10-16 yaş	19 (56.2)	23 (53.7)	AD
Cinsiyet			
Erkek (%)	15 (46.9)	19 (46.3)	AD
Kız (%)	17 (53.1)	22 (53.7)	AD
Başvuru yakınması (%)			
Poliüri	93.8	92.7	AD
Polidipsi	93.8	95.1	AD
Kilo kaybı	81.3	85.4	AD
Bilinç durumu			
Koma (%)	3 (9.4)	3 (7.3)	AD
Bilinç düzey Değişikliği (%)	8 (25.0)	2 (4.9)	p<0.05

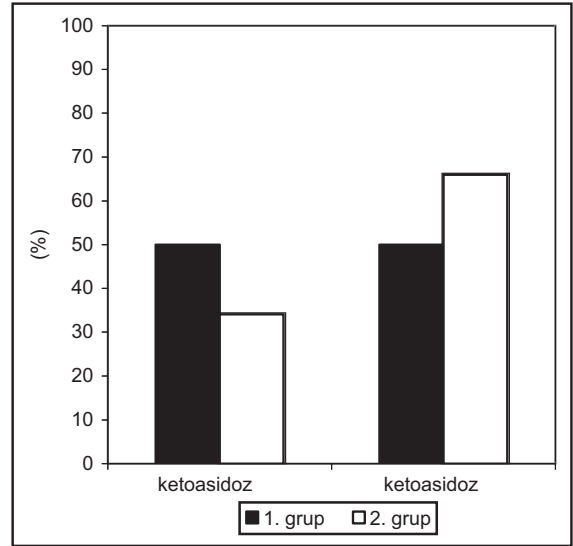
AD: Anlamlı değil.



Şekil 1. Tip 1 diyabetik mellituslu hastalarda tanı anında mevsimsel dağılım.

Başvuru sırasında her iki grupta da poliüri ve polidipsinin en sık yakınma olduğu, bunu kilo kaybının izlediği görüldü. Birinci ve ikinci grupta koma sıklığı sırasıyla %9.4 ve %7.3 idi ve arada istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Bilinç düzey değişikliği ile başvuru birinci grupta %25.0 (n=8) iken, ikinci grupta %4.9 (n=2) idi ve arada istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$; Tablo II).

Tanı anında birinci grupta yer alan hastalarda ketoasidoz sıklığının (%50.0) olduğu, ikinci grupta ise %34.1'e düştüğü saptandı. Ketoasidoz



Şekil 2. Tip 1 diyabetik mellituslu hastalarda tanı anında diyabetik ketoasidoz sıklığı.

($p < 0,05$). İki grup arasında sodyum, potasyum değerleri ve kan osmolalitesinde anlamlı farklılık saptanmadı. Birinci grupta ICA, GADA, IAA pozitifliği %18.8, %25, %34 iken, ikinci grupta IAA dışında daha yüksek oranlarda

Tablo II. Yeni tanıli diyabetlilerde laboratuvar bulguları

	1. Grup (1995-1999)	2. Grup (2000-2004)	p değeri
Kan şekeri (mg/dl)	483±184.7 (202-850)	395.4±147.9 (156-839)	$p < 0.05$
HbA _{1c} (%)	13.1±2.4 (9.8-20.8)	11.6±2.3 (7.3-18.2)	$p < 0.05$
Kan gazları			
PH	7.18±0.2 (6.80-7.43)	7.30±0.1 (6.89-7.45)	$p < 0.05$
HCO ₃ (mEq/L)	12.4±7.6 (2.1-25.3)	16.0±6.9 (2.7-28.4)	$p < 0.05$
Kan ketonu (mmol/L)	4.1±2.1 (0-6.0)	2.8±1.6 (0-6.0)	$p < 0.05$
İntravenöz sıvı ve insülin verme süresi (saat)	11.2±6.6 (0-24)	7.3±6.7 (0-22)	$p < 0.05$
Sodyum (mEq/L)	135.9±4.2 (127-143)	136±3.1 (131-144)	AD
Potasyum (mEq/L)	4.1±0.5 (3.1-5)	4.2±0.6 (2.8-5.9)	AD
Kan osmolalitesi (mOsmol/kg H ₂ O)	302.9 (280-345)	297.1 (279-325)	AD

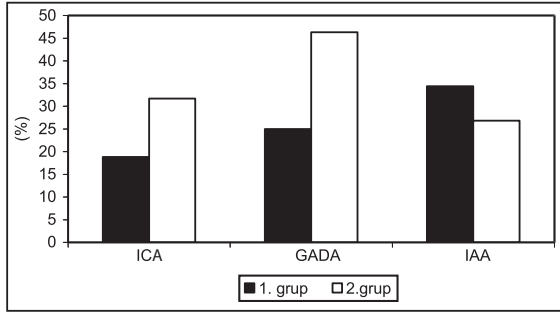
AD: Anlamlı değil.

dışı başvuruların arasında hiperglisemiye eşlik eden ketonemi ve ketonüri olanların oranı birinci ve ikinci grupta sırasıyla %28.1 ve %22.0 iken, asidoz ve ketonemi olmadan sadece hiperglisemi ile başvuran hastaların birinci grupta %21.9, ikinci grupta % 43.9 olduğu gözlemlendi. Başvurudaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$); (Şekil 2).

Başvurudaki HbA_{1c}, kan şekeri, kan keton düzeyleri ikinci grupta birinci gruba göre anlamlı düşük, kan pH, bikarbonat düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı

antikor pozitifliği bulundu (ICA %31.7, GADA %46.3, IAA %26.8, IA2 %14.6) ancak antikor düzeylerindeki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 3). Birinci grupta beş (%15.6), ikinci grupta altı hastada (%14.6) antikor pozitifliği saptanmadı.

İntravenöz sıvı ve insülin başlanmasından subkutan insülin tedavisine kadar geçen süre ortalaması birinci ve ikinci grupta sırasıyla 11.2±6.7 ve 7.3±6.6 saat idi. İntravenöz tedavi süresindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.05$).



Şekil 3. Tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda tanı anında antikör pozitifliği (%). ICA, adacık hücre antikoru, GADA, glutamik dekarboksilaz antikoru, IAA insülin otoantikoru.

Tartışma

Çalışmamızda, ünitemizde tanı alan beş yaş altı diyabetli çocukların on yıllık bir zaman diliminde sayıca çoğaldığı ve tüm diyabetliler arasındaki oranlarının %9.4'ten % 14.6'ya yükseldiği gözlenmekle birlikte, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Günümüzde tüm dünyada tip 1 DM insidansındaki artış ile birlikte küçük yaş grubunda diyabetli çocuk sayısının da arttığına dikkat çekilmektedir¹. Charkaluk ve arkadaşları⁴ Fransa'da 1989-1998 yıllarını kapsayan prospektif çalışmalarında diyabet insidansının yıllık %7.4 arttığını, beş yaş altı diyabetli hastalarda ise yıllık insidansın 10 yılda %4.2'den %7.4'e yükseldiğini göstermişlerdir. Rosenbauer ve arkadaşları³ ise Almanya'da beş yaş altı çocuklarda 1993'teki insidansın 100.000 insan yılı için 6.86 olduğunu, 1995 yılında ise 9.68'e yükseldiğini saptamışlardır. EURODIAB ACE çalışma grubunun verilerine göre tüm Avrupa'da 1989-1994 yılları arasında 0-14 yaş çocuklarda tip 1 DM'ün yıllık insidans artışının %3.4 olduğu, en fazla artışın da %6.3 ile 0-4 yaş arasındaki çocuklarda gözlemlendiği belirtilmektedir². Bu durumun nedenleri çok açık olmamakla birlikte sadece genetik faktörlerin değil, aynı zamanda çevresel faktörlerdeki değişikliklerin de sorumlu olabileceği bildirilmektedir^{1,3}.

Hastalar hastaneye başvuru mevsimi yönünden değerlendirildiğinde her iki grupta da kış mevsiminde başvuruların yoğunlaştığı, ikinci grupta ilkbaharda başvuru sayısının hafifçe artmakla beraber istatistiksel olarak anlam taşımadığı görüldü. Yapılan çalışmalarda diyabetlilerde ilk başvuruda kış mevsiminin ağırlığını koruduğu, bunun da kış aylarında artan viral enfeksiyonlarla ilişkili olabileceği belirtilmektedir^{3,5,7,10-12}.

Yeni tanı tip 1 DM'li hastalarımızda en sık rastlanan yakınmalar sırasıyla poliüri, polidipsi ve kilo kaybı olup sıklık açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi. Ancak birinci grupta başvuru sırasında bilinç düzeyi değişikliğinin ikinci gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi.

Başvuru anında ilk grupta DKA sıklığı %50.0 iken ikinci grupta bu oranın %34.1'e gerilemesi, asidoz ve ketonemi olmaksızın sadece hiperglisemi ile başvurup diyabet tanısı alan hastaların %21.9'dan %43.9'a yükselmesi tip 1 diyabetli hastaların daha erken tanı almaya başladığını düşündürdü. Çocukluk çağında diyabetten ölüm nedenleri arasında DKA ve buna bağlı serebral ödem halen birinci sırada yer almaktadır^{8,9,13}. Hastalarımızda DKA ile başvurunun azalmış olması, mortalite ve morbiditenin düşmesi yönünde olumlu bir gelişme olarak yorumlandı. Lévy-Marchal ve arkadaşlarının⁵ Avrupa'daki 24 değişik merkezi içeren çalışmalarında ilk başvuruda DKA sıklığının %26-40 arasında değiştiği, yaşam ve sağlık hizmetinde yüksek standarda sahip ülkelerde DKA ile başvurunun daha düşük olduğu belirtilmektedir. Benzer şekilde Hindistan'da bir merkezde tanı anında DKA sıklığı %66 olarak bildirilirken, aynı dönemde Almanya'da %26.3 olarak bulunmuştur^{7,14}. Sosyoekonomik koşullar kötüleştiği ve çocuğun yaşı küçüldüğü oranda ketoasidozla başvuru sıklığının arttığı, hastanede kalış süresinin uzadığı bildirilmektedir^{15,16}.

Hastalarımızda erken tanı alma oranında artmaya paralel olarak, başvuruda ikinci grupta kan şekeri, HbA1c düzeyleri ve kan ketonu daha düşük, pH ve HCO₃⁻ değerleri daha yüksek bulundu. Yeni Zelanda'dan Jackson ve arkadaşları⁶ bizim bulgularımıza benzer şekilde sekiz yıllık bir zaman diliminde izledikleri diyabetlilerde DKA sıklığının %63'ten %42'ye gerilediğini, yeni grupta başvurudaki kan şekeri ve HbA1c değerinin eski başvurulara göre anlamlı olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Hastalarımızda diyabet otoantikörlerinin seyrinin değişken olduğu, ICA ve GADA pozitifliği olan hasta sayısının arttığı, IAA pozitif hasta sayısının da azaldığı, ancak bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi. İki bin yıldan önce IA2 antikoru bakılabilen hasta sayısının çok az olması nedeniyle sağlıklı bir karşılaştırma yapılamadı. Bazı araştırmalar diyabetli çocuklarda antikör pozitifliğinin giderek arttığını, bu artışın özellikle küçük yaş grubu diyabetlilerde

daha belirgin olduğunu, bu durumun toplum genelinde otoimmün hastalıkların çoğalması yanında ölçüm yöntemlerindeki duyarlılığın artışı ile ilgili olabileceğini belirtmektedirler^{17,18}.

Acil tedavi aşamasında; intravenöz sıvı ve insülin başlanmasından deri altı insülin uygulamasına kadar geçen süre ikinci gruptaki hastalarımızda belirgin olarak azalmıştır. Avustralya'dan Bui ve arkadaşları¹⁹ diyabetli hastalarının 15 yıllık verilerini sundukları çalışmalarında DKA sıklığının %37.8 olduğunu, zaman içinde bu sıklığın değişmediğini, intravenöz sıvı ve insülin verilme süresinin ortalama 29 saat olduğunu, ketoasidozun kendi toplumlarında azaltılabilmesi için doktorların ve toplumun diyabet konusunda daha çok dikkatlerinin çekilmesi gerektiğini belirtmektedirler. Bizim hastalarımızın acil tedavi gereksinimindeki bu iyileşme erken tanı alan hastaların sayıca artmasına paralel beklenen bir durum olarak yorumlandı.

Hastanemizin bir üniversite hastanesi olması ve hasta topluluğumuzun çoğunluğunun sosyal güvencesi olan orta ve üst düzey gelire sahip ailelerin çocuklarından oluşması, elimizdeki veriler ve elde ettiğimiz sonuçların toplumun tüm katmanları için geçerli olamayacağını düşündürülebilir. Ancak 10 yıllık dönemde hasta topluluğumuzda değişiklik olmadığı ve toplumun aynı katmanındaki ailelere hizmet vermeye devam ettiğimiz düşünülürse, sonuçlarımızın belirli bir topluluk içinde belirli bir döneme ait değişiklikleri ortaya çıkarması açısından değerli olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre zaman içinde tip 1 DM'li hastaların daha erken tanı alabildiği ve ağır DKA tablosu gelişmeden tedavi edilebilen hasta sayısının arttığı gözlemlendi. Bu durum mortalite ve morbidite oranının düşmesine ve acil tedavide daha yüz güldürücü sonuçlar elde edilmesine olanak vermektedir. Toplumun ve hekimlerin diyabet konusunda bilinçlendiği, ulaşılabilir sağlık merkezlerinin çoğaldığı ve sosyoekonomik olanakların arttığı oranda tip 1 DM'de erken tanı ve tedavi olanaklarının da artacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Silink M. Childhood diabetes: A global perspective. *Horm Res* 2002; 57 (suppl 1): 1-5.
2. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europa. *Lancet* 2000; 355: 873-876.
3. Rosenbauer J, Herzig P, von Kries R, Neu A, Giani G. Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of type I diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia* 1999; 42: 1055-1059.
4. Charkaluk ML, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Incidence data of childhood-onset type I diabetes in France during 1988-1997: The case for a shift toward younger age at onset. *Pediatr Res* 2002; 52: 859-862.
5. Lévy-Marchal C, Patterson CC, Gren A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: The EURODIAB Study. *Diabetologia* 2001; 44 (Supp 3): 75-80.
6. Jackson W, Hofman PL, Robinson EM, et al. The changing presentation of children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2001; 2:154-159.
7. Neu A, Willasch A, Ehehalt S, Hub R, Ranke MB. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children-frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes* 2003; 4: 77-81.
8. Sperling MA. Diabetes mellitus. In: Sperling MA. (ed). *Pediatric Endocrinology* (2nd ed). Philadelphia: WB Saunders, 2002: 323-363.
9. Rosenbloom AL, Silverstein JH. Diabetes in the child and adolescent. In: Lifshitz F. (ed). *Pediatric Endocrinology* (4th ed). Newyork: Marcel-Dekker, 2004: 611-651.
10. Güngör N, Libman IM, Arslanian SA. Type 2 diabetes in children and adolescent. In: Pescovitz OH, Eugster EA. (eds). *Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations and Management* Philadelphia: Lippincott Williams, Wilkins, 2004: 450-466.
11. Aycan Z, Yücel H, Çetinkaya E, Vidinlisan S. Tip 1 diyabetli çocukların tanı sıklığındaki artışın, mevsimsel dağılımının ve doğum aylarını değerlendirilmesi. *Endokrinolojide Yönelişler* 2005; 14 1: 17-20.
12. Waldhoer T, Schober E, Tuomilehto J. Long-term patterns in seasonality of insulin-dependent diabetes mellitus diagnosis in Austrian children. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 159-165.
13. Edge JA, Ford-Adams MA, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* 1999; 81: 318-323.
14. Jayashree M, Singhi S. Diabetic ketoacidosis: predictors of outcome in a pediatric intensive care unit of a developing country *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5: 427-433.
15. Mallare JT, Cordice CC, Ryan BA, Carey DE, Kreitzer PM, Frank GR. Identifying risk factors for the development of diabetic ketoacidosis in new onset type 1 diabetes mellitus. *Clin Pediatr (Phila)* 2003; 42: 591-597.
16. Keenan HT, Foster CM, Bratton SL. Social factors associated with prolonged hospitalization among diabetic children. *Pediatrics* 2002; 109: 40-44.
17. Verge CF, Stenger D, Bonifacio E, et al. and participating laboratories. Combinatorial Islet Autoantibody Workshop (IA2 Autoantibody, GAD Autoantibody, Insulin Autoantibody, Cytoplasmic Islet Cell Antibodies) in Type 1 diabetes. *Diabetes* 1998; 47: 1857-1866.
18. Scott CR, Smith JM, Craddock M, Pihoker C. Characteristics of youth-onset non-insulin dependent diabetes mellitus and insulin dependent diabetes at diagnosis. *Pediatrics* 1997; 100: 84-91.
19. Bui TP, Werther GA, Cameron FJ. Trends in diabetic ketoacidosis in childhood and adolescence: a 15-year experience. *Pediatric Diabetes* 2002; 3: 82-88.