

Beş yaşından önce tip 1 diyabetes mellitus tanısı alan çocuklarda etiopatogenezde rol alan faktörler

Ayla Güven¹, Murat Aydın²

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Yardımcı Doçenti, ²Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Güven A, Aydın M. (Department of Pediatrics, Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Samsun, Turkey). Factors involved in the etiopathogenesis of children diagnosed as type I diabetes before five years of age. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 295-300.

The incidence rate of type I diabetes in children under five years has been gradually increasing over the past decade. The aim of this study was to evaluate etiopathogenic factors in type I diabetes in pre-school age diabetics and its relation to clinical and laboratory findings. A total of 26 children with type I diabetes diagnosed in pre-school age (age range, 7-58 months) were enrolled in the study. Maternal age, time of the birth, vitamin D supplementation, duration of breast feeding, and feeding with cow's milk were evaluated as etiopathogenic factors. Unexpected complaints in diabetics, i.e. loss of appetite and weight loss, were seen in half of the patients. We emphasize the need for large sample cohort studies to further elucidate the etiopathogenetic factors of diabetes mellitus at a very young age.

Key words: type I diabetes, etiopathogenesis, pre-school age.

ÖZET: Bu çalışmada küçük yaşta ortaya çıkan diyabetin etiopatogenezinde rol oynayan faktörlerin araştırılması; hastaların hastaneye yatırıldıklarında demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının belirlenmesi amaçlandı. Beş yaşından önce tip 1 diyabet tanısı alan 26 çocuk çalışmaya alındı. Hastaların 12'si kız, 14'ü erkekti. Hastaların ilkbahar ve yaz aylarında doğdukları, sonbahar ve kış aylarında tanı aldıkları saptandı. Çocukların %57.6'sı bebeklik döneminde hiç D vitamini almamıştı. Anne sütü alma süresi ortalama altı ay olup, inek sütü ile beslenmeye ortalama üçüncü ayda başlanmıştı. Tanı yaşları 7-58 ay arasında değişmekteydi. Hastaların %34.6'sında tanı sırasında malnütrisyon vardı. Vücut kitle indeksleri düşük hastaların hastaneye diyabetik ketoasidoz koması halinde getirildikleri ve daha yüksek HbA1c düzeylerine sahip oldukları gözlemlendi. Bu çalışmada beş yaşından küçüklerde hastaneye getirildiklerinde iştahsızlığın önemli bir yakınma olduğu bulundu.

Anahtar kelimeler: Tip 1 diyabet, etiopatogenez, okul öncesi çocuklar.

Son yıllarda özellikle beş yaşından önce tip 1 diyabet tanısı alan hasta sayısının hızla arttığı dikkati çekmektedir¹⁻⁶. Küçük yaşlarda tip 1 diyabete yakalanmadaki artışın etiopatogenezinde, preeklampsi, gebelikte viral enfeksiyon geçirme, ileri anne yaşı, bahar aylarında doğma, yüksek doğum ağırlığı ile doğma, yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı olması ve sarılık yanında süt çocukluğu döneminde D vitamini eksikliği, ilk üç ay içinde inek sütü ile beslenmenin başlaması ve hayatın ilk yılında hızlı kilo alımı gibi faktörler öne sürülmüştür⁶⁻¹³.

Bu çalışmanın amacı, beş yaşından önce diyabet tanısı alan hastaların hastaneye yatırıldığında

demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının belirlenmesi yanında bu yaş grubunda diyabetin etiopatogenezinde rol alan faktörlerin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metot

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü'nde tip 1 diyabet tanısı ile izlenen 0-18 yaşlarındaki 190 çocuktan, 27'si (%14.2) tanısını beş yaşından önce almıştı. Diyabetik ketoasidoz tablosunda kliniğe yatırılan ve tedavi edilen bir hasta sonraki izlemlerini başka bir merkezde yaptırdığından, çalışmadan çıkartıldı. Küçük yaşta diyabetli hastalarımızdan kliniğimizde

takip ve tedavileri yapılan 26'sı (12 kız) çalışma grubunu oluşturdu. Vücut kitle indeksi (VKİ) $\text{ağırlık(kg)/boy(m)}^2$ formülü kullanılarak hesaplandı. Vücut kitle indeksi 95. persentilin üzerinde olanlar obes olarak değerlendirildi¹⁴. Düşük doğum ağırlığı 2500 gr'dan az, yüksek doğum ağırlığı 4000 gr'dan fazla ağırlıkla doğma olarak kabul edildi¹⁵. Hastalara ait veriler dosyalarından ve aileleri ile yapılan görüşmelerde elde edildi. Hastalar, doğum şekli, doğum ağırlığı, doğum sırasındaki anne yaşı, doğum mevsimi, yenidoğan sarılığı yanında D vitamini kullanımı, anne sütü alma süresi, inek sütüne başlangıç zamanı yönünden sorgulandı.

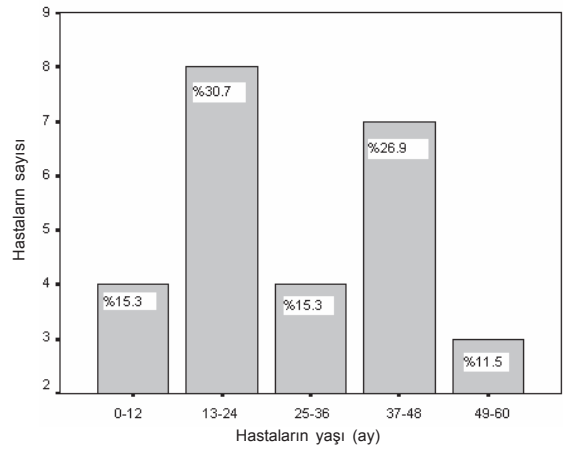
Kan pH'sının <7.30 , HCO_3^- düzeyinin <15 mEq/L ve kan ketonunun >3 mmol/L olması ketoasidozis olarak kabul edildi¹⁶.

Hastaların izlemlerinde günlük kan şeker ölçümleri yanı sıra hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyleri üç aylık, kan biyokimyası, idrar albumin düzeyleri ve tiroid fonksiyon testleri ise altı aylık aralıklar ile ölçüldü. Yıllık göz dibi kontrolleri yapıldı. Yaşlarına uygun kalori miktarında diyabetik diyet almaları sağlandı.

Hastalara ait klinik veriler ortalama \pm standart hata şeklinde verildi. Veriler arasındaki ilişkiler SPSS 10 programı kullanılarak, Pearson korelasyonu ile hesaplandı, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi. Değişkenler arasındaki bağıntı regresyon analizi ile hesaplandı.

Bulgular

Bölümümüzce izlenen 190 tip 1 diyabetli hastanın 26'sı (%13.6) beş yaşından önce tanı almıştı. Kız/erkek oranı (12/14) 0.85 idi. Bir yaşından önce tanı alan dört çocuktan en küçüğü yedi aylık kız hastaydı. Toplam 12 (%46.1, sekizi kız) hasta iki yaşından önce tanı almıştı (Şekil 1). Hastalar yaşlarına göre >24 ay ve ≤ 24 ay olarak ayrıldıklarında, doğum sırasındaki anne yaşı, anne sütü alma süresi, inek sütüne başlangıç zamanı, D vitamini alma süresi, ailede diyabetli hasta varlığı, semptomların süresi yanında tanı sırasındaki kan glukozu, pH, C-peptid ve HbA1c düzeyleri açısından fark bulunmadı. Çalışmaya alınan diyabetli çocuklar başta Samsun (%46.1) olmak üzere Ordu (%34.6), Amasya (%11.5), Tokat (%3.8) ve Sinop (%3.8) illerinde yaşamaktaydılar.



Şekil 1. Beş yaşından küçük tip 1 diyabetli hastalarımızın yaş dağılımı.

Tablo I. Beş yaşından önce tip 1 diyabet tanısı alan hastalarımızın hastaneye getirilme nedenleri ve hastaneye yatırıldıklarındaki tanıları

	Hasta sayısı	Yüzde
Poliüri	20	76.9
Polidipsi	18	69.2
Kilo kaybı	15	57.7
İştahsızlık ve kilo alamama	14	53.8
Polifaji	3	11.5
Koma	6	22.2
Ketoasidoz	15	57.7

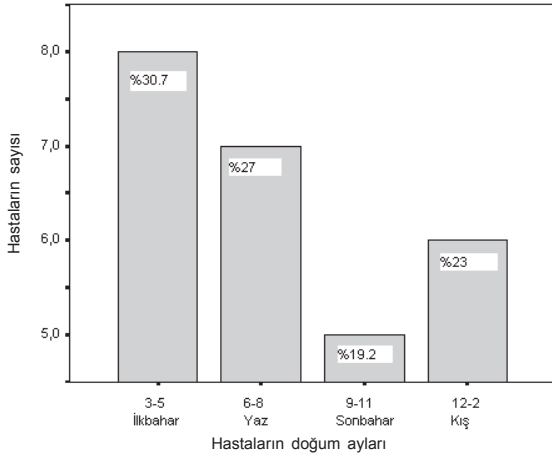
Hastaların hastaneye yatırıldıklarında yakınmaları ve bulguları Tablo I' de, klinik ve laboratuvar göstergeleri Tablo II'de gösterilmektedir. Tümü zamanında doğan hastaların %69.2'si normal vajinal yolla dünyaya gelmişti. Beşinde (%19.2) düşük doğum ağırlığı, beşinde (%19.2) yüksek doğum ağırlığı vardı. Annelerin doğum sırasındaki yaşlarının 17-38 arasında değiştiği (26.7 ± 6.5), beşinin yaşının 35 ve üzerinde olduğu, beşinin ise 20 ve daha genç olduğu saptandı. Doğum ayları incelendiğinde %23'ünün (altı hasta) kış (Aralık, Ocak, Şubat), %30.7'sinin (sekiz hasta) ilkbahar (Mart, Nisan, Mayıs), %27'sinin (yedi hasta) yaz (Haziran, Temmuz, Ağustos) ve %19.2'sinin (beş hasta) sonbaharda (Eylül, Ekim, Kasım) doğduğu öğrenildi (Şekil 2).

Hastalarımızdan on üçünde (%50) yenidoğan döneminde ikinci günden sonra başlayan ve en fazla bir hafta süren fizyolojik sarılığı olmuştu. Hiçbirinde yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı olmamıştı.

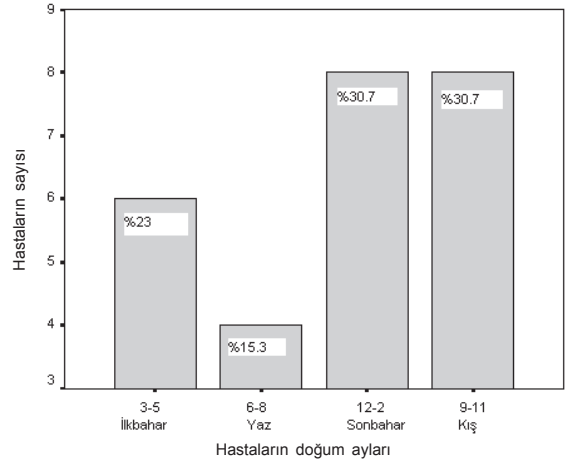
On beş çocuğa hiç D vitamini (%57.6) verilmemişti. Sadece üç çocuğa (%11.5) bir

Tablo II. Beş yaşından önce tip 1 diyabet tanısı alan hastalarımızın antropometrik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	Ortalama ± standart hata	Dağılım
Yaş (ay)	29.9 ± 15.6	(11-58)
Ağırlık (kg)	12.4 ± 3.1	(7-18)
Boy (cm)	91.1 ± 14.1	(69-136)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	15.1 ± 2.4	(10.9-21.2)
Doğum ağırlığı (gr)	3368 ± 833	(2080-4700)
Doğumda anne yaşı	26.8 ± 6.5	(17-38)
Anne sütü alma süresi (ay)	6.2 ± 4.5	(0.3-18)
İnek sütüne başlama yaşı (ay)	3.3 ± 2.7	(0.3-12)
D vitamini alma süresi (n: 11)	4.8 ± 1.6	(1-15)
Semptomların süresi (gün)	12.5 ± 9.8	(1-30)
İnsülin dozu (µIU/kg/gün)	0.75 ± 0.38	(0.22-1.5)
Tanı sırasında kan glukozu (mg/dl)	490 ± 166	(204-1041)
Tanı sırasında C-peptid düzeyi (n: 20) (ng/ml)	0.53 ± 0.13	(0.5-1.1)
Tanı sırasındaki HbA1c (%)	10.3 ± 0.5	(6.8-14.8)



Şekil 2. Beş yaşından küçük tip 1 diyabetli hastalarımızın doğum aylarının mevsimlere göre dağılımı.



Şekil 3. Beş yaşından küçük tip 1 diyabetli hastalarımızın tanı aylarının mevsimlere göre dağılımı.

yıl süre ile düzenli, sekiz çocuğa 1-3 ay arasında değişen sürelerle D vitamini verilmişti. Hastalar ortalama 6.3 ± 0.9 ay (3-18) anne sütü almışlardı, inek sütü ve mama ile beslenmeye başlangıç ortalama 3.8 ± 0.5 (0.3-12) ayda olmuştu. Bir bebeğe yenidoğan döneminde inek sütü başlanmıştı.

Çocukların en fazla kış ve sonbahar aylarında diyabet tanısı aldıkları saptandı (16 hasta, %61.5) (Şekil 3). Hastalık bulgularını göstermeden önce 10 hastada (%38.4) üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü vardı. Diyabetin ilk bulgularının görülmesi ile hastaneye getirilmeleri arasında ortalama 12.2 ± 1.9 (1-30) gün sürmüştü. Semptomların süresi ile hastaların yaşı arasında pozitif ilişki vardı ($r = 0.54$, $p = 0.005$), yaşı büyük olanlar

hastaneye daha geç getiriliyordu. Hastaların hastaneye erken getirilmesine ileri anne yaşı ($p = 0.000$), ailede diyabetli hasta varlığı ($p = 0.000$), iştahsızlık ($p = 0.000$) ve poliürinin ($p = 0.007$) olumlu etki ettiği bulundu. Birinde orta derecede olmak üzere dokuz çocukta (beşi kız, %34.6), malnütrisyon saptandı. Tanı sırasında 24 aydan büyüklerde, bebeklik dönemlerinde hızlı kilo alımı yoktu. Ayrıca 24 aydan küçük yaştakilerde hızlı kilo alımı yerine iştahsızlık ve kilo alamama saptandı (Tablo I).

Başvurudaki ortalama kan şeker düzeyi 490 ± 166 mg/dl (204-1041 mg/dl) bulundu. Onbeş hasta (%57.7) kliniğe diyabet ketoasidozunda kabul edildi, altı hasta (%23) komadaydı ve bunların dördü iki yaşından küçüktü. Diyabet ketoasidozu küçük yaşta olanlarda

daha sık gözlemlendi ($r = -0.41$, $p = 0.035$). Koma tablosunda olanlarda ($r = -0.643$, $p = 0.013$) ve VKİ düşük olanlarda ($r = 0.58$, $p = 0.037$) pH değeri daha düşüktü. Kan keton düzeyleri, kan pH ($r = -0.64$) ve HCO_3^- ($r = -0.52$) düzeyleri ile negatif ilişki gösteriyordu. Tanı sırasındaki poliürisi olan hastalar ($p = 0.000$) yanında, osmolaritesi yüksek ($p = 0.000$) ve HCO_3^- ($p = 0.021$) düzeyleri çok düşük olan hastaların kan şekerlerinin daha yüksek olduğu saptandı. HbA1c düzeyleri, hastaların vücut kitle indeksleri ile negatif ($r = -0.44$, $p = 0.026$) ilişki içindeydi.

C-peptid düzeyleri 20 hastada çalışıldı ve $0.5-1.1$ ng/ml (0.53 ± 0.13) arasındaydı. Glutamik asit dekarboksilaz (GAD), antiinsülin antikor (AIA) ve adacık antikor (ICA) çalıştırılan iki hastada bu antikorlar pozitif idi.

TARTIŞMA

Tip 1 diyabet riski ile DDA arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar yanında⁷, düşük doğum ağırlığının çocuğu diyabet gelişmesinden koruduğu da yayınlanmıştır^{17,18}. Stene ve arkadaşları¹¹ yaptığı çalışmada yüksek doğum ağırlığı ile diyabet riski arasında zayıf, ancak önemli bir ilişki olduğunu ve bunun gebelik süresinden bağımsız olduğu saptamıştır. Aynı çalışmada tip 1 diyabet gelişiminde intrauterin dönemde geçirilen enfeksiyonların da etkili olabileceğini belirtmiştir. Bizim hasta grubumuzda düşük ve yüksek doğum ağırlıklı doğan çocukların sayısı aynı bulunmuş; doğum ağırlığı ile tip 1 diyabet gelişimi arasındaki riski belirlemede geniş hasta sayılarıyla yapılacak çalışmaların yararlı olacağı düşünülmüştür.

İleri anne yaşının tip 1 diyabet gelişiminde riski çok arttırdığı, son yıllarda diyabetli çocuk sayısının artmasının da kadınların ileri yaşta anne olmasıyla ilgili olduğu gösterilmiştir^{7,8,19}. Ayrıca genç yaşta anne olmanın doğan bebeği tip 1 diyabet riskinden koruduğu da yayınlanmıştır²⁰. Çalışmamızda 35 yaşından büyük anne ve 20 yaşından genç anne sayısı azdı. Hasta sayımızın az olması nedeniyle anne yaşı ile tip 1 diyabet gelişimi arasında tam ilişki kurulamadı.

Annenin tip 1 diyabet olmasının babanın tip 1 diyabet olmasına göre çocukta daha az diyabet riskine neden olduğu gösterilmiştir²¹. Diyabetli annelerin çocuklarının, intrauterin dönemde karşılaştıkları, beta hücrelerine karşı

oluşan antikörlere karşı ve gebelikleri süresince insülin kullanan annelerin çocuklarının da insüline karşı immüntolerans geliştirdikleri ve bu çocuklarda diyabet riskinin azaldığı düşünülmüştür^{22,23}. Çalışmamızda annesi tip 1 diyabet olan hasta olmadığından karşılaştırma yapılamamıştır.

Çocukların doğum ayları ile diyabet gelişme riski arasında ilişki olduğu, tip 1 diyabetin bahar mevsiminde doğanlarda kış mevsiminde doğanlara göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir^{10,24}. Bununla beraber daha geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalarda doğum ayı ile diyabet riski arasında ilişki bulunamamıştır^{25,26}. Hastalarımızın büyük grubu bahar ve yaz aylarında doğmuştu. Hastalarımızın yaşadıkları beş ilin doğum verileri elde edilemediğinden doğum ayı ile diyabet gelişme riski arasındaki ilişkinin varlığı gösterilemedi.

ABO uyumsuzluğunun neden olduğu sarılık tip 1 diyabet gelişiminde risk faktörü olarak gösterilmiştir⁷. Hastalarımızda görülen sarılık fizyolojik sınırlara uyduğundan bu konuda yorum yapılamadı.

Tip 1 diyabet etiopatogenezinde D vitaminin eksikliği gündeme getirilmiştir. Finlandiya'da yapılan kohort çalışmasında tip 1 diyabetli hastaların bebeklik dönemlerinde yeteri kadar D vitamini almadıkları gözlemlenmişti¹¹. Süt çocukluğu döneminde D vitamini desteğinin çocukları tip 1 diyabet gelişiminden koruyabileceği bildirilmiştir²⁷. Vitamin D'nin immün-modülatör olarak beta hücrelerine karşı gelişen otoimmün zedelenmeyi inhibe ettiği sanılmaktadır. Bu çalışmada, hastalarımızın yarısından fazlasına D vitamini hiç verilmediği, sadece üç hastaya bir yıl boyunca D vitamini verildiği saptandı. Karadeniz yöresinde yılın büyük kısmının yağışlı olması da hastalarımızın yeteri kadar güneş ışığı almasını engellemektedir.

Anne sütündeki insülinin bebeklerde insüline tolerans gelişiminde yardımcı olduğu, ancak üç aydan önce inek sütüne başlanarlarda bu toleransın olmadığı savunulmuştur²⁸. Bunun yanında hidrolize kazeinli mamalarla beslenen bebeklerde bile sığır insülinine karşı antikor oluştuğu gösterilmiştir²³. Ayrıca üç aydan önce gluten içeren besinlerle beslenmeye başlamanın da adacık antikor gelişmesine yol açarak ilerde tip 1 diyabet gelişiminde rol oynayabileceği yayınlanmıştır^{29,30}. Hasta

grubumuzda benzer şekilde ortalama altı ay anne sütü alındığı, ancak inek sütü ve mama ile beslenmeye ortalama üçüncü ayda hatta yenidoğan döneminde başladığı bile dikkati çekmiştir.

Bebeklik döneminde cinsiyet farkı olmadan hızlı kilo almanın ilerde tip 1 diyabet gelişiminden sorumlu olabileceği öne sürülmüştür^{31,32}. Hastalarımızın üçte birinde, tanı sırasında malnütrisyon saptanması ve hiçbirinde tanı sırasında veya bebeklik dönemlerinde obesite olmaması bu görüşün tersine görünse de hastalarımızdaki sonuç ülkemizde yaygın olarak görülen malnütrisyon ile ilgili olabilir.

Kandemir ve arkadaşları³³ diyabetli hastaların sıklıkla kış aylarında tanı aldıklarını, tanı sırasında üst solunum yolu enfeksiyonu başta olmak üzere çeşitli enfeksiyon hastalıkları da geçirdiklerini göstermişlerdir. Hastalarımızın üçte birinde tanı öncesinde solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü vardı. Literatüre benzer şekilde hastalarımız kış ve sonbahar aylarında tanı almışlardı.

Neu ve arkadaşları³⁴, küçük yaştaki diyabetli hastaların hastaneye sıklıkla diyabet ketoasidozu tablosunda ve ortalama 12.5 günde getirildiğini göstermiştir. Aynı çalışmada kız çocuklarının daha fazla diyabet ketoasidozu ile hastaneye getirildiği ve bunun mevsimlerle ilgisiz olduğu saptanmıştır. Hastalarımızın hastaneye getirilme süresi literatür verileri ile benzerdi³⁴. Bununla beraber ailesinde başka diyabetli hasta olanlar ve bebeklik döneminde olanların hastaneye daha erken getirildiği saptandı.

Küçük yaştaki tip 1 diyabetli çocukların, daha sık diyabet ketoasidozu ve koma tablosunda hastaneye getirildikleri, ayrıca serum C-peptid düzeylerinin çok düşük, HbA1c ve kan glukoz düzeylerinin ise çok yüksek olduğu gösterilmiştir³⁵. Serum C-peptid düzeyi çalıştırılan hastalarımızın hemen hemen tümünde oldukça düşük olduğu, kan glukoz ve HbA1c düzeylerinin ise çok yüksek olduğu saptandı.

Sonuç olarak bu çalışmada, erken yaşta tip 1 diyabete yakalanan çocuklarda, hastalığın etiopatogenezinde yetersiz D vitamini alımının da etkili olabileceği düşünüldü. Bu çalışmada diyabet semptomlarını bilen ya da çocuklarının yaşları daha küçük olan ailelerin daha erken sürede hastaneye başvurdukları gözlemlendi. Bununla birlikte yaşları daha küçük olanlarda koma tablosunun daha sık geliştiği saptandı. Bu

yaş grubunda hastaneye başvuruda polifajinin tersine, iştahsızlığın önemli bir yakınma olduğu görüldü.

KAYNAKLAR

1. Gardner SG, Bingley PJ, Sawtell PA, Weeks SG, Gale EA. Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aged under 5 years in the Oxford region: time trend analysis. *BMJ* 1997; 315: 713-717.
2. Karvonen M, Pitkaniemi J, Tuomilehto J. The onset age of type 1 diabetes in finnish children has become younger. *Diabetes Care* 1999; 22: 1066-1070.
3. Tuomilehto J, Karvonen M, Pitkaniemi J, et al. Record-high incidence of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Finnish children. *Diabetologia* 1999; 42: 655-660.
4. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Increasing trend of type I diabetes in children and young adults in the province of Turin (Italy). Analysis of age, period and birth cohort effects from 1984 to 1996. *Diabetologia* 2001; 44: 22-25.
5. Schoenle EJ, Lang-Muritano M, Gschwend S, et al. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Switzerland: steep rise in incidence in under 5 year old children in the past decade. *Diabetologia* 2001; 44: 286-289.
6. Pundziute-Lycka A, Dahlquist G, Nyström L, et al. The incidence of Type 1 diabetes has not increased but shifted to a younger age at diagnosis in the 0-34 years group in Sweden 1983 to 1998. *Diabetologia* 2002; 45: 783-791.
7. Dahlquist GG, Patterson C, Soltesz G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22: 1698-1702.
8. Wagener DK, LaPorte RE, Orchard TJ, Cavender D, Kuller LH, Drash AL. The Pittsburgh Diabetes Mellitus Study 3: an increased prevalence with older maternal age. *Diabetologia* 1983; 25: 82-85.
9. Bingley PJ, Douek IF, Rogers CA, Gale EA. Influence of maternal age at delivery and birth order on risk of type 1 diabetes in childhood: prospective population based family study. *BMJ* 2000; 321: 420-424.
10. Laron Z, Shamis I, Nitzan-Kaluski D, Ashkenazi I. Month of birth and subsequent development of type 1 diabetes (IDDM). *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 397-402.
11. Stene LC, Magnus P, Lie RT, Sovik O, Joner G. Birth weight and childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2001; 322: 889-892.
12. Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M-R, Virtanen SV. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-1503.
13. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Rapid early growth is associated with increased risk of childhood type 1 diabetes in various European populations. *Diabetes Care* 2002; 25: 1755-1760.
14. Güngör N, Arslanian S. Nutritional disorders: integration of energy metabolism and its disorders in childhood. In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology* (2 nd ed). Philadelphia: Saunders; 2002: 689-724.

15. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966; 37: 403-408.
16. Sperling MA. Diabetes mellitus. In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology* (2nd ed). Philadelphia: Saunders; 2002: 323-366.
17. Soltesz G. Diabetes in the young: a paediatric and epidemiological perspective. *Diabetologia* 2003; 46: 447-454.
18. Khan N, Couper JJ. Low-birth-weight infants show earlier onset of IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 653-656.
19. Flood TM, Brink SJ, Gleason RE. Increased incidence of type 1 diabetes in children of older mothers. *Diabetes Care* 1982; 5: 571-573.
20. Bache I, Volund A, Bock T, Buschard K. Previous maternal abortion, longer gestation and younger maternal age decrease the risk of type 1 diabetes among male offspring. *Diabetes Care* 1999; 22: 1063-1065.
21. Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med* 1984; 311: 149-152.
22. Martikainen A, Saukkonen T, Kulmala PK, et al. Disease-associated antibodies in offspring of mothers with IDDM. *Diabetes* 1996; 45: 1706-1710.
23. Paronen J, Knip M, Savilahti E, et al. Effect of cow's milk exposure and maternal type 1 diabetes on cellular and humoral immunization to dietary insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 1657-1665.
24. Roche EF, Lewy H, Hoey HM, Laron Z. Differences between males and females in the seasonality of birth and month of clinical onset of disease in children with type 1 diabetes mellitus in Ireland. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 779-782.
25. McKinney PA. Seasonality of birth in patients with childhood type 1 diabetes in 19 European regions. *Diabetologia* 2001; 44: B67-B74.
26. Evliyaoglu O, Ocal G, Cetinkaya E, et al. No seasonality of birth in children with type 1 diabetes mellitus in Ankara, Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 1033-1034.
27. Dahlquist G and the EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 51-54.
28. Kotanko P. Type 1 diabetes and the "milk hypothesis": is there a role for the insulin in mother's milk? *Diabetes Care* 1997; 20: 233-234.
29. Khan N, Couper JJ. Low-birth-weight infants show earlier onset of IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 653-656.
30. Stene LC, Magnus P, Lie RT, Sovik O, Joner G. Birth weight and childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2001; 322: 889-892.
31. Hyppönen E, Kenward MG, Virtanen S, et al. Infant feeding, early weight gain, and risk of type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1961-1965.
32. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Rapid early growth is associated with increased risk of childhood type 1 diabetes in various European populations. *Diabetes Care* 2002; 25: 1755-1760.
33. Kandemir N, Açıköz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children: a retrospective analysis of 477 cases. *Turk J Pediatr* 1994; 36: 191-195.
34. Neu A, Willasch A, Ehehalt S, Hub R, Ranke MB. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children - frequency and clinical presentation. *Pediatric Diabetes* 2003; 4: 77-81.
35. Komulainen J, Kulmala P, Savola K, et al. Clinical, autoimmune and genetics of very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1950-1955.