

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۳۲ شماره ۵ آذر و دی ۱۳۸۹ صفحات ۵۷-۵۳

خصوصیات بالینی، آزمایشگاهی و اپیدمیولوژیک بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی در کودکان تبریز

سیامک شیوا: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: shivasiamak@yahoo.com

آنیثا زرین تن: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۱۸/۱/۸۸، پذیرش: ۸۸/۹/۲

چکیده

زمینه و اهداف: دیابت تیپ یک شایع ترین بیماری متابولیک دوران کودکی است. ۴۰-۲۰ درصد تظاهر این بیماری می تواند به صورت کتواسیدوز دیابتی باشد، که در این صورت باعث افزایش میزان مرگ و میر می شود. هدف از این مطالعه بررسی خصوصیات اپیدمیولوژیک، بالینی و آزمایشگاهی کتواسیدوز دیابتی در کودکان می باشد.

روش بررسی: در یک مطالعه گذشته نگر، پرونده ۱۷۵ کودک مبتلا به کتواسیدوز دیابتی مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی کودکان تبریز در طی سالهای ۸۶-۸۰ مورد بررسی قرار گرفتند. متغیرهای مورد نیاز، بر مبنای فرم جمع آوری اطلاعات از پرونده ها استخراج شدند. علائم اپیدمیولوژیک، بالینی و آزمایشگاهی بررسی شدند.

یافته ها: میانگین سنی بیماران $۲/۳ \pm ۸/۰$ سال بود که شامل ۴۳/۴ درصد پسر (۷۶ نفر) و ۵۶/۶ درصد دختر (۹۹ نفر) بودند. ۳۲ درصد بیماران (۵۶ بیمار) در فصل پاییز بستری شده بودند. علائم اولیه شایع به ترتیب پلی دیسی و پلی اوری (۴۴/۶٪، ۸۷ مورد)، استفراغ و ضعف (۱۷/۱٪، ۳۰ مورد) و درد شکم (۹/۱٪، ۱۶ مورد) بودند. در زمان پذیرش ۶۴/۶ درصد (۱۱۳ مورد) هوشیار ۳۴/۹ درصد (۶۱ مورد) خواب آلود و ۰/۶ درصد (۱ مورد) در کوما عمیق بودند. مدت زمان بین شروع علائم اولیه و تشخیص کتواسیدوز دیابتی $۹/۴ \pm ۹/۵$ روز بود.

نتیجه گیری: با توجه به اینکه تظاهر کتواسیدوز شدید در مطالعه ما بالا بود، باید با افزایش آگاهی عمومی مردم سعی شود تا در کمترین زمان ممکن تشخیص بیماری داده شود و همواره کتواسیدوز در تشخیص افتراقی با بیماریهای حاد کودکان قرار گیرد.

کلید واژه ها: کتواسیدوز دیابتی، دیابت ملیتوس تیپ ۱، کودکان

مقدمه

صدبیمار در سال بود. در این مطالعه ۰/۶۸٪ موارد کتواسیدوز دیابتی دچار ادم مغزی شدند (۴).

در مطالعه Neu و همکاران در آلمان، ۲۶/۳٪ از کل بیماران با کتواسیدوز دیابتی مراجعه کرده بودند که میانگین سنی آنها ۷/۹ سال بود. موارد کتواسیدوز در زیر ۵ سال و در دخترها بیشتر بود. با اینحال درصد موارد کتواسیدوز دیابتی در طول ده سال در میان بیماران جدید ثابت بود (۵). در مطالعه دیگری در عربستان ۵۵/۳٪ کودکان مبتلا به دیابت ملیتوس در شروع بیماری با کتواسیدوز دیابتی مراجعه کرده بودند. در این مطالعه نیز موارد کتواسیدوز در دخترها بیشتر از پسرها بود. محققین این مطالعه به دلیل شیوع بالا پیشنهاد کردند که جهت کاهش موارد کتواسیدوز دیابتی باید دانش پزشکی و آگاهی عمومی را در این خصوص افزایش داد (۶). بررسی Lo و همکاران نیز روی ۱۶۵ مورد جدید دیابت ملیتوس

کتواسیدوز دیابتی مهمترین اورژانس متابولیک در کودکان می باشد و ۴۰-۲۰ درصد کودکان مبتلا به دیابت تیپ یک در شروع بیماری با کتواسیدوز مراجعه می کنند. اگر کتواسیدوز دیابتی به موقع تشخیص داده شود و درمان کافی و مناسب انجام گیرد، معمولاً بدون عارضه خواهد بود (۱). با این حال علی رغم پیشرفتهای اخیر در تشخیص و درمان دراز مدت دیابت تیپ یک، کتواسیدوز دیابتی همچنان مهمترین علت مرگ در دیابت دوران کودکی می باشد (۲)، بطوریکه احتمال مرگ در کودکان مبتلا به دیابت وابسته به انسولین سه برابر جمعیت عادی می باشد (۳).

در مطالعه Hanas و همکاران در سوئد، ۱/۶٪ از موارد جدید کودکان دچار دیابت ملیتوس با کتواسیدوز دیابتی مراجعه نموده بودند و بروز موارد کتواسیدوز دیابتی در میان بیماران قدیمی ۱/۶ در

در تایوان نشان داد که کودکان کم سن تر دچار فرمهای شدیدتر کتواسیدوز دیابتی می شوند (۷).

با توجه به اهمیت کتواسیدوز دیابتی در کودکان، در طی ۲۰ سال اخیر مطالعات زیادی در این زمینه انجام گرفته است. بسیاری از مراکز دنیا که کتواسیدوز دیابتی را درمان می کنند، خصوصیات بالینی، آزمایشگاهی و اپیدمیولوژیک این اختلال را در کودکان مورد بررسی قرار داده اند (۱)، تا بتوانند برنامه صحیح تری را در مورد کودکان مبتلا به کتواسیدوز دیابتی، طراحی و پیاده نمایند. هدف این مطالعه تعیین خصوصیات بالینی، آزمایشگاهی و اپیدمیولوژیک کتواسیدوز دیابتی در کودکان دیابتی است تا بتوانیم از این اطلاعات در برنامه ریزی برای ارائه خدمات پیشگیرانه و درمانی برای کودکان مبتلا به دیابت تیپ یک که دچار کتواسیدوز می شوند، استفاده نمائیم.

مواد و روش ها

در یک مطالعه گذشته نگر، پرونده ۱۷۵ کودک مبتلا به کتواسیدوز دیابتی در طی سالهای ۱۳۸۰ الی ۱۳۸۶ مورد بررسی قرار گرفتند. مکان بررسی پرونده های کودکان، بایگانی مرکز آموزشی-درمانی کودکان تبریز بود. مدت انجام مطالعه ۱۸ ماه بود که از اول فروردین ماه سال ۱۳۸۶ هجری شمسی لغات اول مهرماه ۱۳۸۷ جمع آوری اطلاعات اولیه و تجزیه و تحلیل داده ها صورت پذیرفت. در ابتدای مطالعه فرم جمع آوری اطلاعات بر مبنای متغیرهای مورد نیاز طراحی شد. متغیرهای مورد بررسی در این مطالعه سن، جنس، فصل، شدت اسیدوز، علائم بالینی، مدت علائم، سطح هوشیاری، سطح قند، سدیم و پتاسیم پلاسما، کتونوری و گلوکزوری، نیاز به مانیتول و مرگ بودند. اطلاعات لازم در مورد متغیرها از پرونده های تمام بیماران بستری شده طی

سالهای ۱۳۸۰ الی ۱۳۸۶ با تشخیص کتواسیدوز دیابتی استخراج و در فرم جمع آوری اطلاعات مربوطه ثبت شدند. در قسمت اپیدمیولوژی سن، جنس و موارد جدید یا شناخته شده، در قسمت بالینی علائم اولیه، علت بستری، سطح هوشیاری، مدت بستری و مدت علائم و در قسمت آزمایشگاهی، PH، P_{CO_2} ، HCO_3^- ، BS، کتونوری و شدت اسیدوز بررسی شدند. تمامی متغیرهای مورد نیاز، جهت تکمیل فرم جمع آوری اطلاعات در پرونده های بیماران موجود بودند و با توجه به کامل بودن پرونده ها محدودیت خاصی در انجام مطالعه نداشتیم. در این بررسی $PH \leq 7.15$ به عنوان اسیدوز شدید، $PH \leq 7.25$ به عنوان اسیدوز متوسط و $PH > 7.25$ به عنوان اسیدوز خفیف تعریف شدند. تمامی داده های بدست آمده جمع بندی شده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۵ و آزمونهای آماری T-test و Chi-square تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی داری در این مطالعه به صورت $P < 0.05$ در نظر گرفته شد. متغیرهای کیفی به صورت درصد و متغیرهای کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شدند.

یافته ها

میانگین سنی ۱۷۵ بیمار بررسی شده 2.3 ± 8.0 سال بود که شامل ۷۶ (۴۳٪) پسر و ۹۹ (۵۶٪) دختر بودند. ۷۴٫۹٪ از بیماران موارد جدید دیابت و ۲۵٫۱٪ موارد شناخته شده قبلی بودند که به دلایلی از جمله قطع درمان دچار کتواسیدوز شده بودند. در کل ۳۰ مورد (۱۷٫۱٪) در فصل بهار، ۴۵ مورد (۲۵٫۷٪) در فصل تابستان و ۵۶ مورد (۳۲٫۰٪) در فصل پاییز و ۴۴ مورد (۲۵٫۱٪) در فصل زمستان بستری شده بودند. جدول شماره ۱ آمار توصیفی مربوط به برخی مشخصات فردی و یافته های اپیدمیولوژیک، شکایت اصلی و یافته های آزمایشگاهی را نشان میدهد.

جدول شماره ۱: آمار توصیفی مربوط به شکایات اصلی، مشخصات فردی و یافته های اپیدمیولوژیک، و یافته های آزمایشگاهی بیماران

| شکایات اصلی | یافته های آزمایشگاهی | خصوصیات فردی و اپیدمیولوژیک |
|--|----------------------|-----------------------------|
| پلی دیپسی | BS | ۳۷۲ \pm ۱۲۲ (سال) |
| پلی اوری | PH | ۷۶ / ۹۹ دختر/پسر |
| کاهش وزن | HCO_3^- | ۷۵ \pm ۴٫۸ مورد جدید |
| پلی فاژی | PCO_2 | ۲۰٫۵ \pm ۸٫۴ مورد قدیمی |
| درد شکم | Na | ۱۳۹٫۳ \pm ۹٫۰ بهار |
| استفراغ | K | ۴٫۸ \pm ۳٫۰ تابستان |
| پلی دیپسی و پلی اوری | اسیدوز خفیف | ۲۱٫۲٪ پاییز |
| پلی دیپسی و پلی اوری و کاهش وزن | اسیدوز متوسط | ۲۱٫۳٪ زمستان |
| پلی دیپسی و پلی اوری و پلی فاژی و کاهش وزن | اسیدوز شدید | ۵۷٫۵٪ |
| پلی دیپسی و پلی اوری و پلی فاژی | | |
| پلی دیپسی و پلی اوری و درد شکم | | |
| پلی دیپسی و پلی اوری و درد شکم و استفراغ | | |
| پلی دیپسی و استفراغ | | |
| درد شکم و استفراغ | | |
| پلی دیپسی و پلی اوری و استفراغ | | |

۴۱۶ کودک با دیابت تیپ یک بررسی شدند که ۶۰/۵٪ موارد تظاهر بیماریشان با کتواسیدوز دیابتی بود. در این مطالعه ۴۸/۳٪ بیماران در فصل تابستان متولد شده بودند (۱۳).

اگرچه بیشتر بیماران را در مطالعه ما موارد جدید تشکیل می دهند اما از سنی و فصلی نتایج مطالعه ما با مطالعات فوق مشابه است. از نظر جنسی نیز همانند مطالعات فوق موارد دختر در مطالعه ما بیشتر از پسر می باشد اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نیست.

در این مطالعه سه علت شایع مراجعه پلی دیپسی و پلی اوری، استفراغ، و درد شکم بودند و میانگین مدت زمان بین شروع علائم تا تشخیص ۹/۴ ± ۹/۵ روز بود. در مطالعه Rosenbauer و همکاران به مدت ۲ سال، ۲۶۲ کودک زیر ۱۵ سال مبتلا به کتواسیدوز دیابتی بررسی شدند که شایعترین علائم پلی اوری، خستگی و کاهش وزن بودند و متوسط مدت علائم ۲۴ روز بود (۱۴). در مطالعه Pawtowicz و همکاران بر روی ۳۳۵ بیمار با دیابت تیپ یک تازه شروع شده، کتواسیدوز دیابتی با تناوب بیشتر در کودکانی رخ داده بود که تاخیر در تشخیص داشتند (۱۵). در مطالعه Jasinski و همکاران علائم شایع، احساس خشکی در دهان، پلی دیپسی، پلی اوری، از دست دادن وزن و ناکچوری بودند (۱۶). در مطالعه Habib در عربستان مدت زمان علائم ۱۵/۸ روز بود (۶). در مطالعه دیگری مدت زمان علائم ۲۸ روز گزارش شد (۱۷). در مطالعه Lévy_Marchal و همکاران در فرانسه شایعترین علائم پلی اوری، از دست دادن وزن، خستگی و درد شکم گزارش شد (۱۸). در مطالعه Samuelsson و همکاران در سوئد متوسط مدت زمان علائم ۲۶/۴ ± ۱۷/۸ روز گزارش شد (۱۹). در مطالعه Lo و همکاران در تایوان شایعترین علائم پلی دیپسی، پلی اوری، از دست دادن وزن و خستگی بودند (۷). در مطالعه Shera و همکاران در پاکستان، شایعترین علائم پلی اوری، پلی دیپسی، پلی فاژی و از دست دادن وزن بودند (۹). در مطالعه Al Khawari و همکاران در کویت، شایعترین علائم پلی اوری، پلی دیپسی، از دست دادن وزن و ناکچوری بودند (۱۰). در مطالعه Tahirović و همکاران، شایعترین علائم پلی اوری، پلی دیپسی و از دست دادن وزن بودند (۱۱). در مطالعه دیگر Lévy_Marchal و همکاران در فرانسه، مطالعه در ۴ ناحیه از فرانسه انجام شد که در ۸۲٪ کودکان مدت زمان علائم مساوی یا کمتر از ۲ ماه بود (۲۰). در مطالعه Neu و همکاران ۲۳/۳٪ کل بیماران با کتواسیدوز دیابتی سطح هوشیاری متغیر داشتند و ۱۰/۹٪ علائمی از کوما به همراه داشتند (۵). در مطالعه Rosenbauer و همکاران ۱۸/۳٪ از بیماران با سطح هوشیاری کاهش یافته و ۳/۵٪ با کوما گزارش شده است (۱۴). در مطالعه Habib و همکاران، ۱۲/۲٪ با تغییر سطح هوشیاری مراجعه کردند (۶).

شایعترین علائم اولیه طبق یافته های مطالعه حاضر و مطالعات اشاره شده، پلی دیپسی و پلی اوری می باشند ولی در این مطالعه شکایت از کاهش وزن به اندازه مطالعات فوق چشمگیر نمی باشد.

در ۱۷۵ مورد تحت مطالعه مرگ و میر گزارش نشده بود. در کل مراجعین ۱۵۸ مورد (۹۰/۳٪) بیمه شده و ۱۷ مورد (۹/۷٪) آزاد بودند.

شایعترین علائم بالینی به ترتیب عبارت بودند از: پلی دیپسی و پلی اوری در ۸۷ مورد (۴۴/۶٪)، استفراغ در ۳۰ مورد (۱۷/۱٪) و درد شکم در ۱۶ مورد (۹/۱٪).

در بررسی سطح هوشیاری، ۱۱۳ مورد (۶۴/۶٪) هوشیار، ۶۱ مورد (۳۴/۹٪) خواب آلود و ۱ مورد (۰/۶٪) در کوما عمیق بودند. مدت زمان بستری بیماران ۷/۹ ± ۳/۳ روز بود. مدت زمان بین شروع علائم بالینی اولیه و تشخیص کتواسیدوز دیابتی ۹/۵ ± ۹/۴ روز بود. طول مدت بستری بیماران در بیمارستان در سالهای قبل از ۸۳ (درمان تحت نظر متخصص کودکان) به طور قابل توجهی بیشتر از سالهای بعد از آن (درمان تحت نظر فوق تخصص غدد کودکان) بود ($P < 0.05$).

در بررسی نتایج آزمایشگاهی زمان بستری، شایعترین میزان کتونوری ++ و شایعترین میزان گلوکزوری +++ بود که به ترتیب در ۶۰ مورد (۳۴/۳٪) و ۵۹ مورد (۳۳/۷٪) از موارد تحت مطالعه مشاهده گردید. ۵۷/۵٪ از موارد تحت مطالعه دچار اسیدوز شدید ($\text{PH} \leq 7.15$) بودند و در ۶ مورد (۳/۴٪) از بیماران در روند درمان مانیتول استفاده شده بود.

بحث

در این مطالعه تعداد مراجعین تازه شناخته شده بیشتر از مورد های شناخته شده قبلی و بیشترین تظاهر کتواسیدوز دیابتی در فصل پائیز بود. در مطالعه Neu و همکاران در ۳۱ مرکز، ۲۱۲۱ کودک زیر ۱۵ سال بررسی شدند که متوسط سنی ۷/۹ سال بود و نسبت دختر به پسر بیشتر بود. در کل ۲۶/۳٪ از کودکان این مطالعه بیماریشان با کتواسیدوز دیابتی تظاهر یافته بود (۵). در مطالعه Habib بر روی ۳۱۱ بیمار مبتلا به دیابت تیپ یک ۵۵/۳٪ کودکان شروع بیماریشان با کتواسیدوز دیابتی بود. در این مطالعه نسبت دختر به پسر ۱/۴ به ۱ و متوسط میانگین سنی ۶/۷ سال بود (۶). اگرچه در بررسی ما نیز تعداد دخترها بیشتر از پسرها بود اما این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. در مطالعه Olak- Biaton و همکاران بر روی ۱۸۶ بیمار، متوسط سنی بیماران ۸/۳ ± ۴/۹ سال بود (۸). در مطالعه Shera و همکاران در پاکستان ۵۹۱ کودک بررسی شدند که ۶۲/۱٪ مورد قدیمی دیابت تیپ یک و ۳۷/۹٪ مورد شناخته شده جدید بودند (۹). در مطالعه Al Khawari و همکاران در کویت، ۲۴۳ کودک بررسی شدند که ۴۹٪ بیماران تظاهر بیماریشان با کتواسیدوز دیابتی بود (۱۰). در مطالعه Tahirović و همکاران در توزلا، ۱۰۹ کودک بررسی شدند که بروز ۴۸٪ بیماری با کتواسیدوز دیابتی بود (۱۱). در مطالعه Rodacki و همکاران در برزیل، ۵۴۵ کودک با تشخیص دیابت تیپ یک بررسی شدند که در ۳۲/۸٪ موارد تظاهر بیماری با کتواسیدوز دیابتی بود (۱۲). در مطالعه Ismail و همکاران در مصر

مقایسه نتایج مطالعه حاضر با مطالعات دیگر نشان می دهد که کودکان منطقه ما در زمان شروع علائم بالینی دیابت ملیتوس دچار کمبود شدید انسولین هستند و در مدت کوتاهی از شروع علائم دچار کتواسیدوز شدید دیابتی می شوند.

نتیجه گیری

با توجه به میزان بالای فرم شدید کتواسیدوز دیابتی در میان بیماران ما، بالا بردن سطح آگاهی عمومی، همچنین سطح دانش پزشکان عمومی و متخصصین کودکان در خصوص دیابت و کتواسیدوز دیابتی ضروری می باشد، تا تشخیص و درمان در مراحل اولیه بیماری صورت گیرد. دیابت همواره باید در تشخیص افتراقی موارد حاد بیماریهای کودکان باشد. وجود فوق تخصص غدد کودکان باعث می شود طول مدت بستری بیماران بطور قابل توجهی کاهش یابد.

این تفاوت می تواند ناشی از کمی توجه والدین به تغییرات وزن و یا کوتاه بودن مدت علائم در مطالعه ما باشد که باعث شده کاهش وزن خیلی چشمگیر نباشد.

بیش از نصف بیماران در این مطالعه دچار شکل شدید کتواسیدوز دیابتی بودند در حالیکه در مطالعه Rosenbauer و همکاران در آلمان ۱۶٪ موارد (۱۴) و در مطالعه Habib و همکاران ۱۵٫۱٪ موارد دچار کتواسیدوز دیابتی نوع شدید بودند. (۶). در مطالعه Savova و همکاران، ۱۸٫۲٪ از موارد کتواسیدوز دیابتی نوع شدید داشتند که در این مطالعه بیماریهایی که دچار اسیدوز شدیدتری بودند، مدت زمان علائم کمتری داشتند (۱۷). در مطالعه Al Khawari و همکاران ۲۳٫۵٪ موارد، کتواسیدوز دیابتی نوع شدید داشتند (۱۰). در مطالعه Pinkey و همکاران در لندن، ۲۳۲ کودک بررسی شدند که ۱۶٪ آنها کتواسیدوز دیابتی نوع شدید داشتند که در بیماران کمتر از ۵ سال شایعتر بود (۲۱).

References:

- Maurizio V, Francesco C. Treatment of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Acta Bio Medica* 2003; **74**: 68-69.
- Sukru H, Filiz C, Demet T. Cerebral complications in diabetic ketoacidosis. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2005; **47**(2): 170-172.
- Inward CD, Chambers TL. Fluid management in diabetic ketoacidosis. *Archives of Disease in Childhood* 2002; **86**: 443-444.
- Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden 2-year paediatric population study. *Diabet Med* 2007; **24**(10): 1080-1085.
- Neu A, Willasch A, Eehalt S, Hub R, Ranke MB. Ketoacidosis at onset of type I diabetes mellitus in children, frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes* 2003; **4**(2): 77-81.
- Habib HS. Frequency and clinical characteristics of ketoacidosis at onset of childhood type I diabetes mellitus n Northwest Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2005; **26**(12): 1936-1939.
- Lo FS, Yang MH, Chang LY, Ou YC, Van YH. Clinical features of type I diabetic children at initial diagnosis. *Acta Paediatr Taiwan* 2004; **45**(4): 218-223.
- Olak-Biaton B, Deja G, Jarosz-Chobot P, Buczkowska EO. The occurrence and analysis of chosen risk factors of DKA among children with new onset of diabetes mellitus type I. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materri Wieku Rozw* 2007; **13**(2): 85-90.
- Shera AS, Miyan Z, Basit A, Maqsood A, Ahmadani MY, Fawwad A, et al. Trends of type I diabetes in Karachi, Pakistan. *Pediatr Diabetes* 2008; **9**(4): 401-406.
- Al Khawari M, Shaltout A, Qabazard M, Abdella N, Al Moemen J, Al-Mazidi Z, et al. Incidence and severity of ketoacidosis in childhood-onset diabetes in Kuwait. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; **35**(2-3): 123-128.
- Tahirović H, Toromanović A, Feukić A, Ostrvica D. Clinical and laboratory characteristics at onset of type I diabetes mellitus in children. *Lijec Vjesn* 2007; **129**(3-4): 61-65. (France)
- Rodacki M, Pereira JR, Nabuco De Oliveira AM, Barone B, Mac Dowell R, Perricelli P, et al. Ethnicity and young age influence the frequency of diabetic ketoacidosis at the onset of type I diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; **78**(2): 259-262.
- Ismail NA, Kasem OM, Abou-El-Asrar M, El-Samahy MH. Epidemiology and management of type I diabetes mellitus at the Ain Shams university pediatric hospital. *J Egypt Public Health Assoc* 2008; **83**(1-2): 107-132.
- Rosenbauer J, Icks A, Giani G. Clinical characteristics and predictors of severe ketoacidosis at onset of type I diabetes mellitus in children in a North Rhine-Westphalia region, Germany. *J Paediatr Endocrinol Metab* 2002; **15**(8): 1137-1145.
- Pawtowicz M, Birkholz D, Niedźwiecki M, Balcerska A. Difficulties or mistakes in diagnosis of type I diabetes mellitus in children, the consequences of delayed diagnosis. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materri Wieku Rozw* 2008; **14**(1): 7-12.

16. Jasiński D, Pilecki O, Robak-Kontna K, Zbikowska-Bojko M. Analysis of type I diabetes mellitus symptoms at admission to hospital. *Endocrinal Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2003; **9**(2): 83-87.
17. Savova R, Popova G, Koprivarova K, Konstantinova M, Angelova B, Atanasova M, et al. Clinical and laboratory characteristics of type I (insulin dependent) diabetes mellitus and presentation among Bulgarian children. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; **34** Suppl 1: 159-163.
18. Lévy-Marchal C, Papoz L, De Beaufort C, Doutreix J, Froment V, Boirin J, et al. Clinical and laboratory features of type I diabetic children at the time of diagnosis. *Diabet Med* 1992; **9**(3): 279-284.
19. Samuelsson U, Stenhammer L. Clinical characteristics at onset of type I diabetes in children diagnosed between 1997 and 2001 in the south-east region of Sweden. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; **68**(1): 49-55.
20. Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children. *Diabetologia* 2001; **44** Suppl 3: 75-80.
21. Pinkey JH, Bingley PJ, Sawtell PA, Dunger DB, Gale EA. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994; **37**(1): 70-74.