

Formas de apresentação de Diabetes Mellitus tipo 1: revisão de 15 anos.

Clinical features at the onset of childhood type 1 Diabetes Mellitus: 15-year review.

Vinhas da Silva¹, Miguel Salgado², Filipa Balona³, Ana Vieira⁴, Andreia Teles³, Jorge Sales Marques⁵, Rosa Arménia Campos⁶

¹ Interno Complementar de Pediatria do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE

² Interno Complementar de Pediatria da Unidade Local de Saúde do Alto Minho, EPE

³ Assistente Hospitalar de Pediatria do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE

⁴ Nutricionista Pediátrica, Serviço de Nutrição do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE

⁵ Chefe de Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE

⁶ Assistente Hospitalar Graduado do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE

Correspondência: António Augusto Vinhas da Silva › Serviço de Pediatria › Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE › Rua Dr. Francisco Sá carneiro, 4400 V. N. DE GAIA › vinhasdasilva@gmail.com

RESUMO

Objectivo: Caracterização das formas de apresentação (clínica e laboratorial) das crianças com diagnóstico de novo de Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) num hospital de nível terciário.

Métodos: Estudo retrospectivo dos registos clínicos das crianças admitidas no Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho com o diagnóstico de DM1 inaugural, no período de 1 de Janeiro de 1997 e 30 de Junho de 2011.

Resultados: Foram diagnosticados 127 novos casos de DM1 (69 do sexo masculino e 58 do sexo feminino), com uma média de idades de 7,8 anos. Verificou-se um aumento do número de casos / ano desde 2001, sem variações sazonais. A maioria dos casos ocorreu no grupo etário dos 6 aos 10 anos (44,9%). O tempo médio entre o início dos sintomas / sinais e o diagnóstico foi de 28,7 dias, sendo inferior nas crianças do grupo dos 0-5 anos. A polidipsia, poliúria e perda ponderal foram os sintomas / sinais mais frequentemente observados. Quarenta e três crianças (33,9%) apresentaram-se no momento do diagnóstico com cetoacidose diabética (CAD), com predomínio no sexo feminino e nas crianças mais novas, sem variações na incidência ao longo dos anos.

Conclusão: A maioria das crianças apresentou os sintomas / sinais típicos no momento do diagnóstico, no entanto, o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi longo e a percentagem de crianças com CAD no momento do diagnóstico foi alta. Estes dados fortalecem a necessidade de maior intervenção e um maior nível de alerta nos Cuidados de Saúde Primários, promovendo campanhas de sensibilização da população e dos profissionais de saúde.

PALAVRAS-CHAVE

Diabetes mellitus tipo 1; cetoacidose; crianças.

ABSTRACT

Aim: To describe the clinical presentation and laboratory features of children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus.

Methods: Retrospective study of hospital records of children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus during the period of 1997-2011 in Paediatric department of Centro Hospitalar de Vila

Nova de Gaia / Espinho.

Results: There were 127 children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus (69 boys and 58 girls) with an average age of 7,8 years. The frequency increased since 2001, without significant seasonality. We found a peak incidence rate in the middle group (6-10 years). The average duration of presenting symptoms before the hospital encounter was 28,7 days, but it was shorter in young age group. Polydipsia, polyuria and weight loss were the most common symptoms. Forty-three (33,9%) children presented with diabetic ketoacidosis, with predominance of girls and young age group. The frequency of diabetic ketoacidosis was constant.

Conclusion: The commonly recognised symptoms of diabetes were present in most of the children at the time of diagnosis, but the average duration of presenting symptoms before diagnosis was long and the frequency of diabetic ketoacidosis was high. These findings call for a collaborative effort for the early recognition of symptoms by patients and physicians.

KEYWORDS

Type 1 diabetes mellitus; ketoacidosis; children.

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), uma das doenças crónicas mais frequente na idade pediátrica, é causada pela destruição selectiva das células β pancreáticas e, conseqüentemente, deficiência na produção de insulina^{1,2}. A incidência de DM1 está a aumentar a nível mundial, com variações acentuadas da incidência anual entre os diferentes países, desde 0,1 / 100.000 pessoas / ano na China até 40,9 / 100.000 pessoas / ano na Finlândia³⁻⁵. A incidência em Portugal é desconhecida, mas de acordo com estudos regionais, parece estar a aumentar⁶.

Apesar da maioria das crianças com diabetes se apresentar no momento do diagnóstico com os sintomas / sinais clássicos (poliúria, polidipsia e emagrecimento), a forma de apresentação da DM1 é muito variável com a localização geográfica, a duração dos sintomas e a idade ao diagnóstico^{1,7}. A cetoacidose diabética (CAD) é uma forma frequente e grave de manifestação da DM1, presente em 15-67% das crianças no momento do diagnóstico^{8,9}. Os estudos mais recentes apontam para uma diminuição da incidência de CAD inaugural, o que pode ser explicado pela melhoria dos cuidados de saúde, maior informação da população e programas de prevenção^{6,8}.

O objectivo deste estudo é a caracterização das formas de apresentação (clínica e laboratorial) das crianças com diagnóstico de novo de DM1 num hospital de nível terciário.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo dos registos clínicos das crianças admitidas no Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho (SPCHVNGE) com o diagnóstico de DM1 inaugural, no período de 1 de Janeiro de 1997 e 30 de Junho de 2011 (14,5 anos). O diagnóstico de DM1 foi realizado de acordo os critérios de 1997 do *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*¹⁰. A CAD foi definida como hiperglicemia acima de 250mg/dL e pH <7,3 ou bicarbonatos <15mmol/L na presença de cetonúria e classificada em três níveis de acordo com a gravidade (ligeira – pH <7,3 ou bicarbonatos <15mmol/L; moderada – pH <7,2 ou bicarbonatos <10mmol/L; grave – pH <7,1 ou bicarbonatos <5mmol/L)^{1,8}.

Foram analisados os seguintes parâmetros: sexo, idade, ano de diagnóstico, sazonalidade, antecedentes pessoais, manifestações clínicas, tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico, forma de apresen-

tação (laboratorial) e antecedentes familiares de DM1, DM2 ou doenças auto-imunes.

A análise dos dados foi realizada por grupos etários: grupo 1 (0-5 anos), grupo 2 (6-10 anos), grupo 3 (11-15 anos).

Os dados foram analisados com o programa estatístico SPSS 17.0. Utilizou-se o teste t para avaliar as variáveis contínuas, paramétricas e o teste Mann-Whitney para as variáveis não paramétricas. O teste Qui-Quadrado foi utilizado para avaliar as variáveis categóricas. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

Durante este período de 14,5 anos foram diagnosticados no SPCHVNGE 127 novos casos de DM1 (69 do sexo masculino e 58 do sexo feminino), com uma média de idades de 7,8 anos (desvio padrão de 3,6 anos; mínimo de 15 meses; máximo de 15 anos). A distribui-

ção dos casos ao longo dos anos, representada no gráfico 1, revelou um aumento do número de casos desde 2001, excepto em 2009, com um pico em 2007. A distribuição sazonal foi relativamente uniforme pelas diferentes estações do ano: Inverno 35 (27,6%); Primavera 32 (25,2%); Verão 28 (22,0%); Outono 32 (25,2%). A distribuição sazonal ao longo dos anos não apresentou variações significativas ($p=0,399$). Em relação à distribuição pelo sexo, verificou-se ligeiro predomínio no sexo masculino (54,3%). Quando comparado o sexo com os diferentes grupos etários, não foi identificada diferença com significado estatístico ($p=0,934$). A maioria dos casos ocorreu no grupo etário dos 6 aos 10 anos (44,9%). As médias da idade de diagnóstico ao longo dos anos foram semelhantes (1997-2001: $7,6 \pm 3,3$ anos; 2002-2006: $7,8 \pm 3,4$ anos; 2007-2011: $7,9 \pm 4,2$ anos; $p=0,949$).

Os dados clínicos e laboratoriais das crianças com o diagnóstico de DM1 inaugural estão representados na tabela 1.

TABELA 1: Dados clínicos e laboratoriais das crianças com o diagnóstico de DM1 inaugural.

| | Total | Grupo 1 (0-5 anos) | Grupo 2 (6-10 anos) | Grupo 3 (11-15 anos) | p |
|---------------------------|-----------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|-------|
| n (%) | 127 (100%) | 36 (28,3%) | 57 (44,9%) | 34 (26,8%) | 0,555 |
| Sexo (M/F) | 69/58 | 19/17 | 32/25 | 18/16 | 0,934 |
| Idade (anos) | $7,8 \pm 3,6$ | $3,2 \pm 1,2$ | $8,0 \pm 2,7$ | $12,3 \pm 1,8$ | 0,000 |
| Duração sintomas (dias) | $28,7 \pm 26,6$ | $17,9 \pm 13,3$ | $31,0 \pm 31,2$ | $36,5 \pm 26,1$ | 0,011 |
| Sintomas / Sinais | | | | | |
| Polidipsia | 120 (94,5%) | 35 (97,2%) | 54 (94,7%) | 31 (91,2%) | 0,538 |
| Poliúria | 106 (83,5%) | 29 (80,6%) | 47 (82,4%) | 30 (88,2%) | 0,663 |
| Perda ponderal | 89 (70,0%) | 19 (52,8%) | 42 (73,7%) | 28 (82,4%) | 0,019 |
| Polifagia | 29 (22,8%) | 10 (27,8%) | 13 (22,8%) | 6 (17,6%) | 0,601 |
| Enurese | 10 (7,9%) | 5 (13,9%) | 5 (8,8%) | 0 (0%) | 0,092 |
| Fadiga | 18 (14,2%) | 3 (8,3%) | 10 (17,5%) | 5 (14,7%) | 0,461 |
| Vómitos | 18 (14,2%) | 7 (19,4%) | 7 (12,2%) | 4 (11,8%) | 0,562 |
| Dor abdominal | 10 (7,9%) | 3 (8,3%) | 5 (8,8%) | 2 (5,9%) | 0,878 |
| Dispneia | 6 (4,7%) | 2 (5,6%) | 3 (5,3%) | 1 (2,9%) | 0,847 |
| Alterações de consciência | 3 (2,4%) | 4 (11,1%) | 3 (5,3%) | 0 (0%) | 0,125 |
| História Familiar | | | | | |
| DM1 | 15 (11,8%) | 6 (16,7%) | 3 (5,3%) | 6 (17,6%) | 0,132 |
| DM2 | 49 (38,6%) | 15 (41,7%) | 15 (26,3%) | 19 (55,9%) | 0,078 |
| DM1 / DM2 | 57 (44,9%) | 18 (50,0%) | 16 (28,1%) | 23 (67,6%) | 0,004 |
| CAD | 43 (33,9%) | 17 (47,2%) | 14 (24,6%) | 12 (35,3%) | 0,088 |
| Gravidade da CAD | | | | | 0,72 |
| Ligeira | 17 (39,5%) | 6 (35,3%) | 6 (42,9%) | 5 (41,7%) | |
| Moderada | 11 (25,5%) | 4 (23,5%) | 2 (14,3%) | 5 (41,7%) | |
| Grave | 10 (23,2%) | 4 (23,5%) | 4 (28,6%) | 2 (16,6%) | |
| Desconhecido | 5 (11,8%) | 3 (17,7%) | 2 (14,2%) | 0 (0%) | |
| HbA1c (%) | $11,6 \pm 2,5$ | $11,2 \pm 2,3$ | $11,9 \pm 2,5$ | $11,6 \pm 2,7$ | 0,558 |

A maioria das crianças (72,4%) foi orientada para o Serviço de Urgência Pediátrica pelo Médico Assistente / Centro de Saúde, com aumento progressivo dos doentes referenciados ao longo dos anos ($p=0,334$).

Relativamente à existência de história familiar de DM, foi positiva em 44,9% dos casos (DM1 - 11,8%; DM2 - 38,6%), com predomínio nas crianças do grupo dos 0-5 anos e nos adolescentes ($p=0,004$). Quando se correlaciona a existência de história familiar de DM com o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico não se observa diferença com significado estatístico ($p=0,166$), no entanto é de salientar que a média de dias entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi inferior nos casos em que existia história familiar de DM (27,0 vs 34,6).

O tempo médio entre o início dos sintomas / sinais e o diagnóstico foi de 28,7 dias, sendo inferior no grupo 1 (17,9 dias) relativamente às crianças mais velhas / adolescentes ($p=0,011$), sem variação ao longo dos anos.

A polidipsia (94,5%), poliúria (83,5%) e perda ponderal (70,0%) foram os sintomas / sinais mais frequentemente observados no momento do diagnóstico, sendo de salientar uma percentagem superior de identificação de perda ponderal nos adolescentes relativamente às crianças mais pequenas ($p=0,019$). Os sintomas / sinais de maior gravidade, nomeadamente a dispneia (4,7%) e as alterações do estado de consciência (2,4%), foram identificados num pequeno número de crianças.

Um total de 43 crianças (33,9%) apresentaram-se no momento do diagnóstico com CAD, com predomínio significativo do sexo feminino (26 vs 17; $p=0,016$), sem variações significativas na incidência ao longo do tempo do estudo (Gráfico 1). Apesar de não existirem diferenças com significado estatístico quando comparada a forma de apresentação (com ou sem CAD) com os diferentes grupos etários ($p=0,088$), verificou-se um predomínio de casos de

GRÁFICO 1: Distribuição do número de casos de DM1 vs cetoacidose ao longo dos anos.

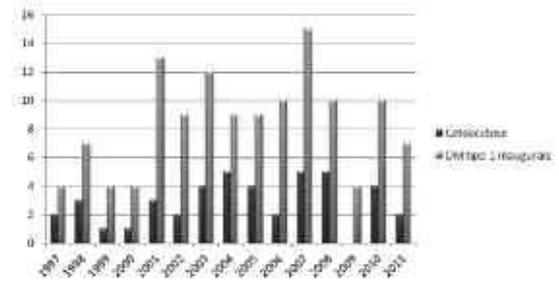
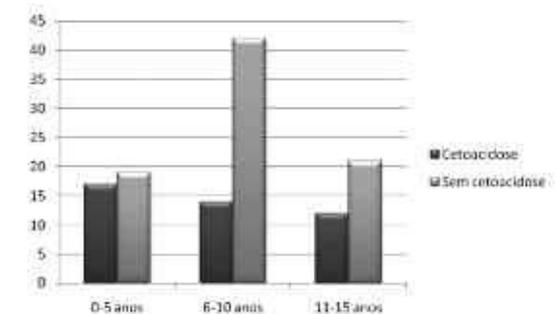


GRÁFICO 2: Distribuição da forma de apresentação (com ou sem CAD) pelos diferentes grupos etários.



CAD no grupo 1 (47,2%) como é possível observar no Gráfico 2. Quando se correlaciona a forma de apresentação (com ou sem CAD) com o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico não se observa diferen-

TABELA 2: Comparação entre as crianças com CAD e sem CAD.

| | CAD | Sem CAD | p |
|---------------------------|------------|------------|-------|
| n (%) | 43 (33,9%) | 84 (66,1%) | 0,227 |
| Sexo (M/F) | 17/26 | 69/58 | 0,016 |
| Idade (anos) | 7,1±4,0 | 8,15±3,4 | 0,118 |
| Duração sintomas (dias) | 22,8±19,0 | 31,8±29,7 | 0,077 |
| Sintomas / Sinais | | | |
| Polidipsia | 42 (97,7%) | 77 (91,7%) | 0,349 |
| Poliúria | 38 (88,4%) | 67 (79,8%) | 0,334 |
| Perda ponderal | 33 (76,7%) | 55 (65,5%) | 0,261 |
| Polifagia | 11 (25,6%) | 18 (21,4%) | 0,648 |
| Enurese | 1 (2,3%) | 9 (10,7%) | 0,090 |
| Fadiga | 9 (20,9%) | 9 (10,7%) | 0,132 |
| Vómitos | 15 (34,9%) | 3 (3,6%) | 0,000 |
| Dor abdominal | 5 (11,6%) | 5 (5,9%) | 0,279 |
| Dispneia | 6 (13,9%) | 0 (0%) | 0,001 |
| Alterações de consciência | 7 (16,3%) | 0 (0%) | 0,000 |
| História Familiar | | | |
| DM1 | 5 (11,6%) | 16 (19,0%) | 0,320 |
| DM2 | 19 (44,1%) | 45 (53,6%) | 0,391 |
| DM1 / DM2 | 23 (53,5%) | 53 (63,1%) | 0,376 |
| HbA1c (%) | 12,8±2,3 | 11,2±2,4 | 0,013 |

ça com significado estatístico ($p=0,077$), no entanto é de salientar que a média de dias entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi inferior nos casos que se apresentaram com CAD (22,8 vs 31,8). Os vômitos, a dispnéia e as alterações de consciência foram significativamente mais frequentes nas situações de CAD. Relativamente à gravidade da CAD, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos etários, bem como no tempo necessário para o diagnóstico ($p=0,944$). A comparação entre os grupos com CAD e sem CAD está apresentada na Tabela 2.

Relativamente aos dados laboratoriais, o valor médio de HbA1c foi significativamente superior nos casos que se apresentaram com CAD ($p=0,013$).

DISCUSSÃO

No nosso estudo verificou-se um aumento do número de casos de DM1 diagnosticados ao longo dos anos, sem que existisse aumento significativo da população alvo, o que está de acordo com o descrito na literatura^{3,4,5}. Os motivos para este aumento ainda não estão completamente esclarecidos, não sendo possível determinar o papel exacto da susceptibilidade genética e dos factores ambientais. O rápido aumento na incidência é mais compatível com as influências ambientais do que genéticas. Alguns dos factores que têm sido descritos são a exposição pré e pós-natal a vírus, vacinação, nutrição e idade materna avançada^{3,11}. No entanto, ao contrário de outros estudos³, não identificamos diferenças significativas na distribuição sazonal dos casos, o que justificaria o papel de algumas das influências ambientais descritas anteriormente.

A idade média no momento do diagnóstico na nossa série foi inferior à descrita na maioria das casuísticas, não se verificando diferenças entre os sexos. Na maioria dos estudos, o pico de incidência é na altura da puberdade, sendo mais precoce nas rapariga-

gas do que nos rapazes^{1,3,8}. De acordo com os dados do Eurodiab, o aumento da incidência da DM1 deve-se principalmente ao aumento do número de casos no grupo etário dos 0-5 anos, principalmente nos países de baixa/moderada incidência, no entanto, apesar de Portugal ser um país de moderada incidência de DM1, a idade média no nosso estudo foi semelhante ao longo dos anos⁵.

O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi sobreponível ao descrito em outras séries, sendo inferior nas crianças mais novas, o que pode ser justificado pelo défice de reserva de células β pancreáticas e pela maior susceptibilidade para a descompensação metabólica^{1,2,3}. A polidipsia, poliúria e perda ponderal foram os principais sintomas / sinais no momento do diagnóstico, tal como descrito por outros autores^{1,12}.

Apesar de não apresentar significado estatístico, verificou-se ao longo dos anos um aumento do número de casos referenciados do Médico Assistente / Centro de Saúde, o que é um dado a favor do trabalho que está a ser realizado nos Cuidados de Saúde Primários. Contudo ainda há muito trabalho pela frente, atendendo à elevada prevalência de casos de CAD no momento do diagnóstico.

No nosso estudo foi observada uma percentagem elevada (33,9%) de crianças que apresentavam CAD à data de diagnóstico, sem variação ao longo dos anos. A prevalência observada é superior à descrita nos países nórdicos, mas semelhante à descrita noutros países desenvolvidos como o Reino Unido e os Estados Unidos da América^{13,14,15}. A justificação para estes resultados pode ser devida à relação inversamente proporcional entre a incidência da DM1 e a prevalência de CAD descrita no estudo EURODIAB¹⁶. Uma explicação possível para esta associação é um maior nível de alerta médico para os sintomas típicos da diabetes nos locais de maior taxa de incidência. No entanto, em Portugal e no resto da Europa a incidência de DM1 aumentou nos últimos anos⁵, mas a prevalência de CAD no momento do diag-

nóstico manteve-se invariável ao longo dos anos do nosso estudo. Ao contrário de outras investigações⁸, no nosso estudo identificou-se um significativo predomínio de casos de CAD no sexo feminino. À semelhança de outros estudos^{8,13,14}, verificou-se um predomínio de casos de CAD nas crianças mais pequenas, o que pode ser justificado pela menor reserva de células β pancreáticas, maior vulnerabilidade à desidratação e dificuldade de identificar os sinais clássicos da DM1 neste grupo etário. O menor tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico nos casos de CAD pode ser um indicador de maior agressividade.

Em suma, a DM1 é uma patologia relativamente frequente cujo diagnóstico é clínico e confirmado laboratorialmente. A maioria das crianças apresenta os sintomas / sinais típicos no momento do diagnóstico, no entanto, o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico permanece longo e a frequência de crianças com CAD no momento do diagnóstico é alta. Estes dados fortalecem a necessidade de maior intervenção e um maior nível de alerta nos Cuidados de Saúde Primários, através da promoção de campanhas de sensibilização da população e dos profissionais de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Xin Y, Yang M, Xiao JC, Tong YJ, Zhang LH. Clinical features at the onset of childhood type 1 diabetes mellitus in Shenyang, China. *Journal of Pediatrics and Child Health* 2010; 46: 171-75.
- Bizzarri C, Benevento D, Ciampalini P et al. Clinical presentation and autoimmune characteristics of very young children at the onset of type 1 diabetes mellitus. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2010; 23: 1151-1157.
- Sella T, Shoshan A, Goren I, Shalev V, Blumenfeld O, Laron Z, Chodick G. A retrospective study of the incidence of diagnosed Type 1 diabetes among children and adolescents in a large health organization in Israel, 2000–2008. *Diabet Med* 2011; 28: 48-53.
- The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet Med* 2006; 23: 857–866.
- Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltész G, EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–2020: a multi-centre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373: 2027–2033.
- Campos RA, Borges T, Figueiredo S, Lobarinhas G, Oliveira A, Lira S, Costa A. Diabetes Inaugural: estudo interinstitucional. In: XIX Reunião do Hospital de Crianças Maria Pia; 2007, Porto, Portugal.
- Urakami T, Inami I, Morimoto S, Kubota S, Owada M. Clinical characteristics of non-immune-mediated, idiopathic type 1 diabetes mellitus in Japanese children and adolescents. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2002; 15: 283-285.
- Schober E, Rami B, Waldhoer T. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children in 1989–2008: a population-based analysis. *Diabetologia* 2010; 53:1057–1061.
- Rewers A, Klingensmith G, Davis C et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2008; 121:e1258–e1266.
- The Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
- Soltész G, Patterson CC, Dahlquist G, The EURODIAB Study Group. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence – what can we learn from epidemiology?. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 6-14.
- Al-Magamsi MS, Habib HS. Clinical presentation of childhood type 1 diabetes mellitus in the Al-Madina region of Saudi Arabia. *Pediatr Diabetes* 2004; 5:95-98.
- Hekkala A, Knip M, Veijola R. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children in Northern Finland. Temporal changes over 20 years. *Diabetes Care* 2007; 30:861-866.
- Rewers A, Klingensmith G, Davis C et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2008; 121:e1258-e1266.
- Sundaram PCB, Day E, Kirk JMW. Delayed diagnosis in type 1 diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 2009; 94:151-152.
- Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A, The EURODIAB ACE Study Group. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children. *Diabetologia* 2001; 44 (suppl 3): B75-B80.