

İnsüline Bağımlı Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojik Özellikleri

Erdal TAŞKIN
Erdal YILMAZ
Mehmet KILIÇ
Sabahattin ERTUĞRUL

Fırat Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları
Anabilim Dalı
Elazığ -TÜRKİYE

Bu çalışmada Tip I diyabetes mellitusun epidemiyolojik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya Haziran 2000 ve Haziran 2004 tarihleri arasında Elazığ İli'nde, ilk defa Tip I diyabetes mellitus (Tip 1 DM) tanısı alan 74 hasta alındı. Olguların yaş, cinsiyet, süt çocukluğu döneminde beslenme şekilleri, geçirdiği döküntülü hastalıklar, tanı anındaki klinik semptom ve bulguları, semptom süreleri ve biyokimyasal incelemeleri değerlendirildi. Diyabete yönelik aile hikayesi alındı. Olguların tanı yaşları ve tanı anındaki klinik tabloya (hiperglisemi, ketozis, ketoasidoz veya koma) göre dağılımları yapıldı.

Tanı sırasında hastaların yaş ortalaması 7.9 ± 4.4 yaş (1-15.5 yıl) olarak bulundu. Olguların 38'i (% 51.4) erkek, 36'sı (% 48.6) kız idi. Tanı yaşının 1-6 yaş (% 37.8) ve 10-16 yaş (% 37.8) grubunda zirve yaptığı görüldü. Tip 1 DM tanısının en fazla kış, en az ilkbahar ve sonbahar aylarında olduğu görüldü. Anne baba arasında akrabalık 11 (%14.9) hastada ve birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü 27 (%37.0) hastada vardı. Hastaların %34'ünün yaşamın ilk altı ayında inek sütü veya inek sütü ile hazırlanan mamalar ile beslendikleri saptandı. Hastaların altısının kızamık enfeksiyonu, ikisinin suçiçeği, birinin kabakulak geçirdiği öğrenildi. Hastaların dokuzu (%12.2) hiperglisemi, 17'si (%23.0) ketonemi, 44'ü (%59.5) diyabetik ketoasidoz, dördü (% 5.4) ise diyabetik koma tanısı aldı.

Tip 1 DM sıklığı yaş ilerledikçe artmaktadır. Diyabetin ortaya çıktığı doruk yaşlar 5-7 yaşlar ve puberte yaşlarıdır. Pubertal dönemde okul öncesi döneme göre daha sık görülmektedir.. Bu çalışmada ise Tip 1 DM'un okul öncesi dönemdeki tanı sıklığının pubertal dönemdeki kadar olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Tip I diyabetes mellitus, epidemiyoloji, çocukluk çağı

The epidemiological features of the type I diabetes mellitus

To investigate the epidemiological features of the type I diabetes mellitus.

The study consisted of 74 patients who first diagnosed as type I diabetes mellitus between June 2000 and June 2004 in Elazığ. The distributions of age, gender, feeding status during infancy, having exantematous diseases, clinical signs and symptoms at the time of diagnosis, symptom duration, and biochemical findings were interpreted. The family histories of the patients were taken. The distributions of cases according to age and clinical presentation (hyperglycaemia, ketosis, ketoacidosis, or ketoacidotic coma) at the time of diagnosis were made.

The mean age of patients at the time of diagnosis was found as 7.9 ± 4.4 (1-15.5) years. Among them 38 (51.4 %) were male and 36 (48.6 %) female. Nine (12.2 %) patients were presented with hyperglycemia alone, 17 (23.0 %) patients with ketosis without acidosis, 44 (59.5 %) patients with ketoacidosis, and 4 (5.4 %) patients with ketoacidotic coma.

The frequency of Type 1 DM is highly correlated with increasing age. Peaks of presentation occur in two age groups: at 5-7 yr of age and at time of puberty. In this study, Type 1 DM was seen at preschool period as frequently as pubertal period.

Key Words: The epidemiological features of the type I diabetes mellitus.

Giriş

Çocukluk çağının sık görülen kronik hastalıklardan biri olan insüline bağımlı diyabetes mellitus, uzun dönemde gelişebilecek komplikasyonları nedeni ile önemli bir halk sağlığı problemini oluşturmaktadır (1). Tip I diyabet, insülin üretiminden sorumlu olan pankreatik beta hücrelerinin hasarı ile sonuçlanan, T-hücre-aracılı otoimmün bir hastalık olarak düşünülmektedir (2,3). Ondört yaş altında insidansı yılda 0.1/100000'den 36.8/100000'e değişmekte olup, ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir (4). Klinik olarak akut, bazen yaşamı tehdit eden, semptomatik hiperglisemi ile başvurur (5). Ailesel özellikler, cinsiyet, mevsim, ırk, coğrafik özellikler, beslenme şekli ve enfeksiyon hastalıkları diyabetin ortaya çıkış yaşı ve insidansı üzerine etkili faktörler olup epidemiyolojik çalışmalara temel oluştururlar (2, 3, 6, 7).

Geliş Tarihi : 02.07.2006
Kabul Tarihi : 06.01.2007

Yazışma Adresi Correspondence

Erdal TAŞKIN
Fırat Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı
Elazığ-TÜRKİYE

drerdaltaskin@yahoo.com

Bu çalışmada Elazığ İli'nde tip I diyabetes mellitus tanısı ile takip edilen 74 olgunun epidemiyolojik özelliklerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Haziran 2000 ve Haziran 2004 tarihleri arasında, çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğinde ilk defa tip I diyabet tanısı alan ve bölgemizin diğer hastanelerinde yeni tanı alıp takip için gönderilen 74 hasta alındı. Tip I diyabetes mellitus tanısı Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı kriterlere göre yapıldı (8). Olguların yaş, cinsiyet, süt çocukluğu dönemindeki beslenme şekilleri, geçirdiği döküntülü hastalıklar, tanı anındaki klinik semptom ve bulguları, semptom süreleri, kan ve idrar biyokimyasal incelemeleri değerlendirildi. Diyabete yönelik aile hikâyesi alındı.

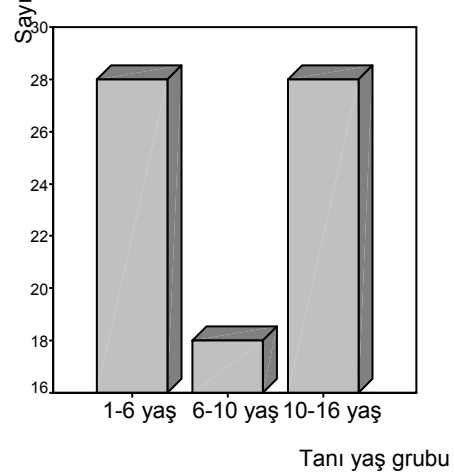
Olguların tanı yaşları ve tanı anındaki klinik tabloya (hiperglisemi, ketozis, ketoasidoz ve koma) göre dağılımları yapıldı. Tanı yaşlarına göre 1–6, 6–10 ve 10–16 yaşlarına ayrıldılar. Hastanın ilk tanı sırasındaki açlık serum şekeri 126 mg/dl ve rastgele alınan örneklerde serum şekeri 200 mg/dl üzerinde olup, idrar ve serumda keton bulunmayan, kan gazı incelemesinde pH > 7.30, HCO₃ > 15 mEq/L olan hastalar hiperglisemi grubunu; hiperglisemi ile birlikte idrar ve serumda keton saptanan ancak pH > 7.30, HCO₃ > 15mEq/L saptanan olgular ketozis grubunu; hiperglisemi ve ketozis ile birlikte pH <7.30, HCO₃ <15mEq/L saptanan hastalar ketoasidoz grubunu; ketoasidoz ile birlikte bilinci kapalı veya kooperasyon kurulamayan hastalar diyabetik koma grubunu oluşturdular. Serum glukoz düzeyi Olympus AU600 (Olympus Optical Co. Ltd., JAPAN) marka otoanalizörde kit içeriğine uygun olarak ölçüldü. Serum ve idrar ketonu saptanmasında deep-stick yöntemi kullanıldı. Glikolize hemoglobin konsantrasyonu (%HbA1c olarak) "tribumetric inhibition immunoassay" yöntemi ile Cobas Integra marka analizörde ölçüldü. Bu yöntemle göre normal % HbA1c değeri % 4.8 ile % 6.0 aralığı olarak kabul edildi. Kan gazları heparinize enjektöre alınan arteriyel kandan, Nova marka Stat Profile M (U.S.A.) model cihazda Reagent Pack solüsyonu ile çalışıldı.

Olgulara ait veriler bilgisayar ortamında SPSS 11.0 paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Ortalama değerler ± SD (standart sapma) olarak verildi. Grupların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı.

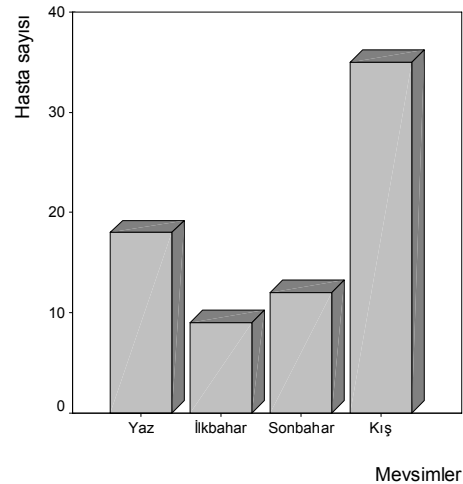
Bulgular

Tanı sırasında hastaların yaş ortalaması 7.9 ± 4.4 yaş (1–15.5 yıl) bulundu. Olguların 38'i (% 51.4) erkek, 36'sı (% 48.6) kız idi. Tanı yaşının 1–6 yaş (% 37.8) ve 10–16 yaş (% 37.8) grubunda zirve yaptığı görüldü (Şekil 1). Tanı konulan yaş grupları dağılımı cinsiyete göre değerlendirildiğinde yaş gruplarında belirgin farklılık yoktu (p>0.05). Hastaların tanı alması ile semptomların başlangıcı arasındaki süre 10 ile 90 gün (ortalama 15.5 ± 18.6) arasında idi. Diyabet tanısı konulmasının mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde en fazla kış, en

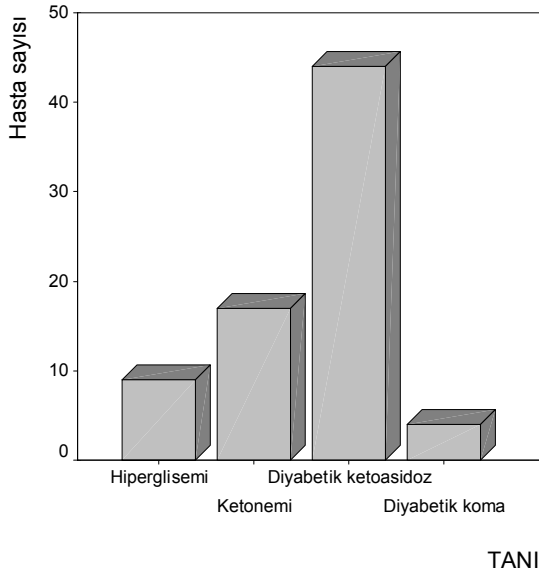
az ilkbahar ve sonbahar aylarında olduğu görüldü (p<0.05) (Şekil 2). Anne baba arasında akrabalık 11 (% 14.9) hastada vardı. Bunların sekizinde (% 72.8) yakın akrabalık saptandı. Birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü 27 (% 37.0) hastada vardı. Hastaların % 66.0'sının süt çocukluğu döneminde ilk altı ayda anne sütü, % 34.0'ünün ise inek sütü veya inek sütü ile hazırlanan mamalar ile beslendikleri saptandı. Hastaların altısının kızamık infeksiyonu, ikisinin suçiçeği, birinin kabakulak geçirdiği öğrenildi. Poliüri, polidipsi ve polifaji geliş semptomlarının % 82.0'sini oluşturmaktaydı. Tanı sırasında serum şekeri ortalama 271.4 ± 73.4 mg/dl (200–550) idi. Hastaların dokuzu (% 12.2) hiperglisemi, 17'si (% 23.0) ketonemi, 44'ü (% 59.5) diyabetik ketoasidoz, dördü (% 5.4) ise diyabetik koma tanısı aldı (Şekil 3). Glikolize hemoglobin (% HbA1c) değerinin ortalama % 10.8 ± 2.91 (% 5.0–19.3) olduğu saptandı.



Şekil 1. Tip I diyabetes mellitus tanısı alan olguların tanı yaş gruplarının dağılımı



Şekil 2. Tip I diyabetes mellitus tanısı konulan olgularda mevsimsel dağılım



Şekil 3. Tip I diyabetes mellitus tanısı alan olguların klinik ve laboratuvar durumlarının dağılımı

Tartışma

Tip I diyabet genetik yatkınlık ve çevresel etmenlerin zemininde gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır (9, 10). Çocukluk çağı tip I diyabet insidansı ve zirve tanı yaşının ülkeler ve ülke içindeki bölgeler arasında oldukça değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Bu durum genetik farklılık ve çevresel etkenler, diyet ve yaşam tarzı alışkanlığı gibi farklılıkların etkili olabildiğini desteklemektedir (1, 4).

Tip I diyabetin etiolojisi bilinmemekle birlikte, genetik olarak duyarlı kişilerde çevresel faktörlerin pankreatik beta hücrelerinin yıkımına yol açan bir immün yanıtı tetikleyebileceği ileri sürülmüştür. Virüsler, toksinler, yaşamdaki stresli olaylar ve diyet gibi unsurlar tip I diyabetin etiolojisinden sorumlu tutulan faktörlerdir (9).

Bazı çalışmalarda tip I diyabet insidansının erkek çocuklarda daha fazla olduğunun bildirilmesine rağmen başka çalışmalarda ise her iki cins arasında farklılık olmadığı bildirilmiştir (4, 11). Çalışmamızda tip I diyabet insidansının cinsiyete göre farklılık göstermediği belirlendi.

Dünyada yapılan epidemiyolojik çalışmalar çocukluk yaş grubunda tip I diyabet insidansının arttığını göstermektedir. Tip I diyabet insidansı ve zirve tanı yaşı dağılımı ülkeler ve ülkeler içerisinde de bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir (1,12). Kandemir ve ark.'nın (13) 18 yaş altındaki tip I diyabetli 477 olguda yaptıkları bir çalışmada, diyabet tanı yaşı dağılımının 4-6 yaş arasında küçük bir zirve yaptığı ve asıl 12-14 yaş arasında zirve yaptığı bildirilmiştir. Şimşek ve ark. (12) tarafından yapılan bir çalışmada ise tanı zirve yaşının küçük yaş gruplarına doğru kaydığı ve tanı zirve yaşının en sık 6-8 (yaş) ile 10-12 (yaş) olmak üzere iki ayrı yaş grubunda görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda ise 1-6

(yaş) ve 12-16 (yaş) gibi iki ayrı yaş grubunda diyabet tanısının zirve yaptığı görüldü. Erken dönemdeki atışın nedeni viral enfeksiyonlar, beslenmeye bağlı faktörler, toksinler ve stres gibi çevresel nedenler rol oynayabilir (13).

Tip I diyabet başlangıç sıklığı mevsimsel farklılıklar gösterebilir. Kış mevsiminde tip I diyabet tanı sıklığının arttığı görülmektedir (1). Literatür ile uyumlu olarak bizim olgularımızda da diyabet başlangıcının kış aylarında zirve yaptığı ve ilkbahar mevsiminde ise azaldığı görüldü. Bu mevsimsel değişim tip I diyabet gelişimi üzerine farklı tetikleyici faktörlerin olabileceğini göstermektedir. Kış mevsiminde viral enfeksiyonların daha sık görülmesi veya soğuk hava gibi faktörler insülin ihtiyacını artırarak tip I diyabet başlangıç zamanı üzerine etkili olabilir.

Diyabetli olguların ailelerinde % 5.0 ile % 13.0 arasında tip I diyabet prevalansı bildirilmiştir (14, 15). Çalışmamızda ise 27 (% 37.0) olgumuzun birinci derecede akrabalarında diyabet öyküsü saptandı. Akraba evliliklerinin, bölgemizde yüksek oranda olması bu oran farklılığını açıklayabilir. Bu durum tip I diyabetin genetik yatkınlık ve çevresel etmenler zemininde gelişen multifaktöriyel bir hastalık olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır.

Çok merkezli bir çalışmada; tanı sırasındaki en sık semptomun poliüri (% 96.0) olduğu, tanı konulması ile semptomların başlangıcı arasındaki sürenin % 75.0 olguda iki haftadan uzun olduğu, % 26.0 ile % 67.0 arasındaki olgunun diyabetik ketoasidoz kliniği ile başvurdukları bildirilmiştir. Aynı çalışmada geçmiş yıllara göre ketoasidoz insidansının azaldığı ve bu tablonun beş yaş altına kaydığı saptanmıştır (16). Batı Karadeniz bölgesinde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ise (12), en sık semptom olarak %98.0 oranında poliüri görüldüğü, tanı öncesi semptom süresinin 6.6 ± 9.4 hafta olduğu, hastaların % 36.0 ketozis ve % 32.0 oranında ketoasidoz kliniği ile başvurdukları bildirilmiştir. Çalışmamızda ise % 82.0 oranında olmak üzere en sık semptomun poliüri, tanı öncesi semptom süresinin 15.5 ± 18.6 gün olduğu ve hastaların % 23.0 oranında ketozis, % 59.5 oranında ketoasidoz kliniği ile başvurdukları saptandı. Şimşek ve ark.'nın çalışmasına kıyasla bizim olgularımızda diyabetik ketoasidoz kliniğinin daha yüksek oranlarda görülmesi, bölgemizin coğrafik şartları ve daha düşük sosyoekonomik durum nedeni ile sağlık kuruluşlarına ulaşmadaki gecikmelerin bir sonucu olabilir. Ayrıca, tanı yaşının erken yaşlara kaymasının ketoasidoz kliniğinin daha yüksek oranlarda görülmesinin bir başka nedeni olabileceği düşüncesindeyiz.

Tip I diyabet insidansının küçük yaş gruplarına doğru kaymasında özellikle süt çocukluğu döneminde geçirilen viral enfeksiyonlar sorumlu olabilir (17,18,19). Başta Coxackie B virüs gibi enterovirüsler olmak üzere viral enfeksiyon ajanları ile pankreas beta hücreleri arasındaki bazı antijenik benzerlikler bulunmuştur. Bu antijenik benzerlikten dolayı oto-reaktif T-lenfositlerin pankreas beta hücre yıkımında rol oynayabileceği ve böylece diyabetin başlangıcını tetikleyebileceği bildirilmiştir (20,21). Genetik olarak duyarlı kişilerde viral epidemilerin pankreatik beta hücrelerinde otoimmün bir olayı

başlatarak sonradan klinik olarak diyabet gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir (22). Şimşek ve ark.'nın çalışmasında (12), olguların % 48.0'inin suçluçeği, % 54.0'nün kabakulak ve % 30.0'nun ise kızamık enfeksiyonu geçirdikleri saptanmıştır. Çalışmamızda enfeksiyon geçirme öyküsü yalnızca dokuz hastada vardı. Ancak bölgemizin sosyokültürel seviyesi göz önüne alınırsa, özgeçmişteki bilgilere ulaşmada karşılaşılan zorlukların bu sonucu doğurduğu kanaatindeyiz. Kızamık, kızamıkçık ve su çiçeği gibi viral ajanlara karşı yapılacak immünizasyon çocukluk çağındaki mortalite ve morbiditeyi azaltabilir ve tip I diyabet insidansının azalmasına katkıda bulunabilir (23).

Hayatın erken dönemlerinde inek sütü ile karşılaşmanın da diyabetin erken tanı zirve yaşında rol oynayabileceği düşünülmektedir. Üç aydan fazla bir süre anne sütü ile besleme, yaşamın erken dönemlerinde enterik enfeksiyonları azaltarak, tip I diyabet gelişimine karşı koruyucu olabilir. Süt çocuğu diyetine inek sütündeki proteinin erken konulması muhtemelen zararlı etkilere sahip olabilir. İnek sütünde bulunan insülin

benzeri proteinlere karşı gelişen immünizasyon, adacık hücre yıkımına yol açan otoimmün bir cevabı başlatabilir (3, 24, 25). Ayrıca ülkemizdeki sosyo-kültürel etmenlerden dolayı 1-6 yaş çocuklarda sık enfeksiyon görülmesi nedeniyle de bu yaş grubu artmış olabilir. Çalışmamızda ilk altı ayda inek sütü ile beslenme % 34.0 gibi yüksek bir oranda idi. Diyabet gelişimine inek sütünün katkısının ortaya konulması için geniş serili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak Tip 1 DM sıklığı yaş ilerledikçe artmaktadır. Diyabetin ortaya çıktığı doruk yaşlar 5-7 yaşlar ve püberte yaşlarıdır. Pübertal dönemde okul öncesi döneme göre daha sık görülmektedir.. Bu çalışmada ise Tip 1 DM'un okul öncesi dönemdeki tanı sıklığının pübertal dönemdeki kadar olduğu saptandı. Erken dönemdeki atışın nedeni viral enfeksiyonlar, beslenmeye bağlı faktörler, toksinler ve stres gibi çevresel nedenler olabilir. Tip I diyabetin epidemiyolojisinin ve etiopatogenezinin daha iyi anlaşılmasına imkân sağlamak için bölgesel benzer çalışmaların devamına gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Cotellessa M, Barbieri P, Mazzella M, Bonassi S, Minicucci L, Lorini R. High incidence of childhood type 1 diabetes in Liguria, Italy, from 1989 to 1998. *Diabetes Care* 2003; 26: 1786-9.
2. Couper JJ. Environmental triggers of type 1 diabetes. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 218-20.
3. 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. Finnish Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk Study Group. *Diabetes* 2000; 49: 1657-65.
4. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide: Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 2000; 23: 1516-26.
5. Kyvik KO, Nystrom L, Gorus F, et al. The epidemiology of type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. *Diabetologia* 2004; 47: 377-84.
6. Fleegler FM, Rogers KD, Drash A, Rosenbloom AL, Travis LB, Court JM. Age, sex, and season of onset of juvenile diabetes in different geographic areas. *Pediatrics* 1979; 63: 374-9.
7. Malcova H, Sumnik Z, Drevinek P, et al. Type I diabetes mellitus and associated autoimmune diseases in the first-degree relatives of diabetic children: questionnaire based study. *Cas Lek Cesk* 2004; 143: 625-9.
8. World Health Organization: Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org., 1985 (Tech. Rep. Ser., no 727).
9. Newhook LA, Curtis J, Hagerty D, et al. High incidence of childhood type 1 diabetes in the Avalon Peninsula, Newfoundland, Canada. *Diabetes Care* 2004; 27: 885-8.
10. Cordell HJ, Todd JA. Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. *Trends Genet* 1995; 11: 499-504.
11. Cerutti F, Cavallo F, DeDonno V, Sacchetti C. IDDM incidence in children 0-14 years of age in Piedmont, Italy. *Diabetes Care* 1994; 17: 1233-4.
12. Şimşek E, Karabay M, Kocabay K. Batı Karadeniz Bölgesinde yaşayan çocukluklarda insüline bağımlı diyabetes mellitusun epidemiyolojik özellikleri. *Türk Pediatri Arşivi* 2003; 38: 216-22.
13. Sperling MA. Diabetes Mellitus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). *Textbook of Pediatrics* (17th ed). Philadelphia, WB Saunders Company, 2004: 1646-66.
14. Kandemir N, Acikgoz 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: 191-5.
15. Waldhor T, Schober E, Rami B, Tuomiletho J. The prevalence of IDDM in the first degree relatives of children newly diagnosed with IDDM in Austria--a population-based study. Austrian Diabetes Incidence Study Group. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 323-7.
16. Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A; EURODIAB ACE Study Group. Europe and Diabetes. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 2001; 44: 75-80.
17. Samuelsson U, Johansson C, Ludvigsson J. Month of birth and risk of developing insulin dependent diabetes in south east Sweden. *Arch Dis Child* 1999; 81: 143-6.
18. Charkaluk ML, Czernichow P, Levy-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: 859-62.
19. Altobelli E, Petrocelli R, Verrotti A, Valenti M. Infections and risk of type I diabetes in childhood: a population-based case-control study. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 425-30.

20. Atkinson MA, Bowman MA, Campbell L, Darrow BL, Kaufman DL, Maclaren NK. Cellular immunity to a determinant common to glutamate decarboxylase and coxsackie virus in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1994; 94: 2125–9.
21. Kawashima H, Ihara T, Ioi H, et al. Enterovirus-related type 1 diabetes mellitus and antibodies to glutamic acid decarboxylase in Japan. *J Infect* 2004; 49: 147–51.
22. Ursic-Bratina N, Battelino T, Krzisnik C, Laron-Kenet T, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth in children (0–14 years) with type 1 diabetes mellitus in Slovenia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 47–52.
23. Guris D, Bayazit Y, Ozdemirer U, et al. Measles epidemiology and elimination strategies in Turkey. *J Infect Dis* 2003; 187: 230–4.
24. Knip M, Akerblom HK. Environmental factors in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 93–100.
25. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type 1 diabetes. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1994; 17: 13–9.

