

Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022

Otras complicaciones y afecciones asociadas en niños y adolescentes con diabetes tipo 1

Elke Fröhlich-Reiterer¹ | Nancy S Elbarbary² | Kimber Simmons³ |
Bruce Buckingham⁴ | Khadija N Humayune⁵ | Jesper Johannsen⁶ |
Reinhard W Holl⁷ | Shana Betz⁸ | Farid H Mahmud⁹

¹Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria

²Department of Pediatrics, Ain Shams University, Cairo, Egypt

³Barbara Davis Center for Diabetes, University of Colorado, Denver, CO, USA

⁴Division of Endocrinology and Diabetes, Department of Pediatrics, Stanford University Medical Center, Stanford, CA.

⁵Department of Pediatrics and Child Health, Aga Khan University, Karachi, Pakistan.

⁶Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Copenhagen University Hospital, Herlev and Steno Diabetes Center Copenhagen, Copenhagen, Denmark

⁷Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

⁸Institute of Epidemiology and Medical Biometry, ZIBMT, University of Ulm, Ulm, Germany

⁹Parent/Advocate for people with diabetes

¹⁰Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Conflictos de intereses: Los autores no han declarado ningún conflicto de intereses relevante.

Autor correspondiente: Prof Farid H Mahmud, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Canada, e-mail: farid.mahmud@sickkids.ca

Palabras clave: Diabetes tipo 1, Comorbilidades autoinmunitarias, Crecimiento y desarrollo, Celiaquía, Tiroides, Trastornos cutáneos, Salud ósea

1. ¿QUÉ HAY DE NUEVO O DIFERENTE?

- Recomendaciones revisadas para las evaluaciones de celiaquía y biopsia que tienen en cuenta un abordaje de diagnóstico basado en las pruebas serológicas.
- Sección ampliada sobre trastornos cutáneos que incluyen problemas cutáneos relacionados con la vigilancia constante de la glucosa (VCG) y con las bombas de insulina.
- Sección actualizada sobre la salud ósea, con recomendaciones generales acerca de la optimización de la salud ósea en jóvenes con diabetes tipo 1 (DT1).

2. RESUMEN Y RECOMENDACIONES

- El monitoreo regular de las medidas antropométricas y del desarrollo físico, usando los estándares de crecimiento y el índice de masa corporal (IMC), es fundamental en la atención constante de niños y adolescentes con DT1. **E**

- Se recomienda la evaluación de tiroidopatía mediante la medición de TSH, anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y anticuerpos contra la tiroglobulina poco después del diagnóstico de diabetes, una vez que la persona esté clínicamente estable. **B**
- De ahí en adelante hay que medir la TSH cada 2 años en las personas asintomáticas y todos los años en las personas con anticuerpos positivos en el momento del diagnóstico o con antecedentes de tiroidopatía autoinmunitaria. **E** Hay que medir la TSH antes en presencia de señales o síntomas clínicos de tiroidopatía, incluyendo bocio o retraso del crecimiento. **E**
- La celiaquía puede presentarse con varios signos y síntomas clínicos que podrían ser gastrointestinales (diarrea, náuseas, dolor abdominal), extraintestinales (disminución de peso inexplicable, anemia por deficiencia de hierro, disminución de la mineralización ósea, estomatitis aftosa) o relacionados con la diabetes (hipoglucemia inexplicable). El proceso de búsqueda de casos activos sobre la base de los síntomas puede ser un desafío, ya que la celiaquía suele ser asintomática en los niños y adultos jóvenes con DT1. **B**

- Se recomienda la evaluación de celiacía durante el primer año posterior al diagnóstico de la diabetes y luego cada 2-5 años. **C** Se indica una evaluación más frecuente si la situación clínica sugiere la posibilidad de celiacía sintomática o si el niño tuviera un familiar de primer grado con celiacía. Los signos y síntomas clínicos de la celiacía, o la disponibilidad de análisis de sangre por otros motivos, podrían requerir una evaluación para la detección de celiacía en el momento del diagnóstico de la diabetes, pero los médicos deben tener en cuenta los posibles desafíos para los niños y sus familias en relación con el manejo de la nueva diabetes además de una celiacía en los casos asintomáticos y postergar la evaluación para después del período inicial de diagnóstico. **E**
- Es muy poco frecuente que la medición de los antígenos leucocitarios humanos (*human leukocyte antigen*, HLA) DQ2 y DQ8 ayude a descartar la celiacía en las personas con DT1, por lo que no se recomienda como análisis de evaluación. **B**
- Es preciso hacer una evaluación de la deficiencia de IgA en el momento de la evaluación de celiacía. En las personas con diabetes y deficiencia de IgA (concentraciones totales bajas de IgA) confirmada, la evaluación para detectar celiacía debe hacerse usando pruebas específicas de anticuerpos de IgG (anticuerpo antitransaminasa tisular [TTG-IgG], anticuerpos antiendomiso [Ema-IgG] o ambos). **B** Todas las personas con IgA deficiente que tengan diabetes y un resultado positivo en una prueba serológica basada en IgG deberán ser remitidas a un gastroenterólogo pediátrico para que les haga una biopsia. **C**
- En los niños con niveles de IgA normales, el uso de TTG-IgA como prueba de detección inicial, con niveles que exceden ≥ 10 veces el límite superior del análisis de TTG-IgA, con confirmación de Ema-IgA positivo en una segunda muestra de sangre mientras se mantiene la alimentación con gluten, se puede usar para diagnosticar la celiacía, tal como lo sugieren las pautas europeas recientes. Solo se deben usar pruebas de anticuerpos con cálculos basados en curva de calibración, con un nivel de TTG-IgA ≥ 10 veces el límite superior dentro de su rango de medición. Se reconoce que este abordaje no se ha adoptado en forma general como estándar de atención a nivel internacional. **E**
- En un niño sintomático, se puede tener en cuenta hacer un abordaje que evite la biopsia, tomando en cuenta cada caso, en consulta con un gastroenterólogo pediátrico, el niño y la familia, para empezar una dieta sin gluten que resuelva los síntomas. **E**
- En los niños asintomáticos, la evidencia para un abordaje que permita evitar la biopsia es limitada si tienen DT1, y las pautas europeas recientes no abordaron este tema. Las consecuencias del compromiso de mantener una dieta sin gluten para toda la vida en las personas con celiacía y diabetes pero sin síntomas es un elemento importante a tener en cuenta y, además, se debe conversar con los padres y con el niño sobre la decisión de hacer biopsias de duodeno para confirmar una patología gastrointestinal. **E**
- Una vez confirmada la celiacía, deben recibir apoyo educativo de parte de un dietista pediátrico experimentado con conocimiento de dietas sin gluten (DSG), y tanto las personas con diabetes como su equipo de atención de la diabetes deben estar atentos, ya que durante la transición a la DSG podrían cambiar los requisitos de insulina. **E**
- Los niños con celiacía deben someterse a evaluaciones anuales de función tiroidea y a un monitoreo de vitamina D para optimizar la salud ósea. **E**
- Los proveedores de atención de la diabetes deben estar atentos a los síntomas y signos de otras enfermedades autoinmunitarias en los niños y adolescentes con DT1, lo que incluye la enfermedad de Addison, gastritis autoinmunitaria, artritis idiopática juvenil (AIJ) y otras enfermedades intestinales (p. ej. enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis autoinmunitaria), si bien estas enfermedades son raras. **E** Las personas con DT1 y enfermedad suprarrenal podrían correr un mayor riesgo de mortalidad; por lo tanto, necesitan vigilancia adicional para optimizar los resultados metabólicos, reducir la hipoglucemia y la cetoacidosis diabética y prevenir crisis suprarrenales. **E**
- Hay que hacer exámenes clínicos de rutina para detectar cambios en la piel y en las articulaciones. No se recomiendan evaluaciones periódicas mediante análisis de laboratorio ni métodos radiológicos. **E**
- La educación acerca de la técnica de inyección adecuada, la rotación de los sitios de inyección cada vez y no reutilizar las agujas sigue siendo la mejor estrategia para prevenir la lipohipertrofia (LH) y la lipoatrofia (LA). **E**
 - Hay que revisar periódicamente los sitios de inyección, en cada consulta clínica, en busca de LH y LA, ya que son posibles causas de variabilidad de la glucosa. **C**
 - A los niños y adolescentes que usen bombas de insulina o VCG hay que hacerles un examen clínico de rutina para detectar irritación en la piel. Se recomienda rotar los sitios de inserción de la bomba y del sensor. **E**
- Hay que tener en cuenta la evaluación de deficiencia de vitamina D, en particular en los grupos de alto riesgo (celíacos, personas con pigmentación más oscura en la piel), en las personas jóvenes con DT1 y tratarla conforme a las pautas adecuadas. **E**
- Los problemas de salud ósea son una nueva complicación a largo plazo de la DT1. Las personas con diabetes deben recibir orientación para optimizar el consumo de calcio y vitamina D, evitar fumar y hacer ejercicio físico regular con pesas. Es posible tener en cuenta evaluaciones personalizadas de la salud ósea en los niños con comorbilidades médicas, como por ejemplo celiacía o antecedentes familiares de osteoporosis precoz. **E**

3. CRECIMIENTO, AUMENTO DE PESO Y DESARROLLO PUBERAL

El monitoreo de mediciones antropométricas y del desarrollo físico, el uso de estándares adecuados para la edad y tener en cuenta el

promedio de estatura de los padres son elementos fundamentales en la atención de los niños y adolescentes con diabetes.

Se han reportado un mayor tamaño corporal y un crecimiento más rápido, con más velocidad de aumento de estatura, antes y durante el diagnóstico de DT1.¹⁻⁵ El mecanismo exacto de esto y si esta mayor estatura se mantiene o no son cosas que no se tienen claras; no obstante, hay factores en los niños que tienen autoanticuerpos que indican que un IMC con un aumento sostenido se asocia con un mayor riesgo de evolución a una DT1,^{6,7} y el IMC alto se ha identificado como un factor de riesgo de autoinmunidad contra islotes y posterior desarrollo de DT1,^{8,9} no obstante, no todos los informes confirman lo mismo.¹⁰

Hay bastante evidencia respecto a que los jóvenes con un manejo glucémico subóptimo muestran una disminución en la velocidad de crecimiento de la estatura, mientras que los jóvenes con diabetes que lo manejan mejor mantienen índices de crecimiento normales.¹¹ La insulina es un regulador importante del eje de hormona del crecimiento (HC) y factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1); la secreción adecuada de insulina y las concentraciones normales de insulina portal son necesarias para mantener concentraciones normales de IGF-1 y de proteínas fijadoras del IGF en plasma, y para promover el crecimiento.^{12,13} El uso de regímenes de múltiples inyecciones diarias, los análogos de la insulina y las nuevas tecnologías, incluyendo las bombas de insulina y la VCG, ha conducido a concentraciones de insulina en circulación más fisiológicas, mejorando así las concentraciones de HC y de IGF-1 y los resultados respecto a la estatura, independientemente del estado glucémico.¹² El efecto negativo de la HbA1c elevada sobre el crecimiento parece exacerbarse durante la pubertad, un momento de resistencia fisiológica a la insulina.¹⁴ También se ha reportado un retraso importante del crecimiento durante la pubertad, en particular en las personas que desarrollan albuminuria.¹⁵ En la mayoría de los jóvenes con DT1, el manejo moderno de la diabetes con bomba de insulina o más de tres inyecciones por día se asocia con un crecimiento normal.^{16,17} El síndrome de Mauriac, caracterizado por insuficiencia de crecimiento, hepatomegalia con hepatopatía glucogénica y esteatosis y desarrollo puberal tardío, es una complicación poco común en los niños con HbA1c persistentemente elevada; no obstante, se siguen reportando casos.^{18,19} En estos casos también hay que tener en cuenta la insuficiencia insulínica, la celiaquía y otros trastornos gastrointestinales. Recientemente, se reportó una mutación en una enzima involucrada en el metabolismo del glucógeno (subunidad catalítica de la fosforilasa cinasa del glucógeno) en un caso de síndrome de Mauriac que aumentó el depósito de glucógeno en el hígado. El mecanismo propuesto es que esta enzima mutante se combina con la hiperglucemia para inhibir directamente la actividad de la fosforilasa del glucógeno, lo que resulta en muchas de las características fenotípicas que se observan en este síndrome.²⁰

Una vez que el niño o adolescente haya recuperado peso tras el diagnóstico inicial de DT1, un aumento de peso excesivo podría indicar un consumo calórico alto, lo que podría estar vinculado con un exceso de insulina exógena. El aumento de peso excesivo es más común durante y después de la pubertad, en especial en las niñas, como también en quienes recibieron un diagnóstico de diabetes durante

la pubertad.²¹ Históricamente, el Ensayo de control y complicaciones de la diabetes y otros estudios han reportado un mayor aumento de peso como efecto secundario del mejor manejo glucémico con una insulino terapia intensiva, lo que es posible que esté relacionado con el impacto de la hipoglucemia recurrente.^{21,22} Los niños con obesidad y DT1 tienen una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipidemia y disfunción autonómica cardíaca) que los niños con DT1 de peso normal.^{23,24} Los datos recientes de varios registros internacionales muestran índices más altos de sobrepeso y obesidad en los niños y adolescentes con DT1 en comparación con sus pares sin diabetes.

Por lo tanto, hay que hacer énfasis en un monitoreo atento basado en las gráficas de IMC para la edad y el sexo y en el manejo del aumento de peso en la atención de la diabetes, ya que la obesidad es un factor de riesgo cardiovascular modificable.²⁵⁻²⁷ Existe una interacción compleja entre la edad, la pubertad, los requisitos de insulina, el estado metabólico y el IMC.²⁸ El uso de un tratamiento complementario con agentes sensibilizadores a la insulina, como la adición de metformina a la insulina, no mejora los resultados glucémicos en los adolescentes con DT1 y sobrepeso; no obstante, podría conducir a una disminución de la cantidad de insulina necesaria y una reducción del IMC.²⁹

Las mujeres con DT1 corren un mayor riesgo de tener sobrepeso,²¹ y los médicos deben ser conscientes de que estos cambios en el peso son un factor de riesgo reconocido para un posterior desarrollo de trastornos alimentarios.³⁰⁻³² Asociado con el aumento de peso también está el riesgo de hiperandrogenismo de origen ovárico, hirsutismo y síndrome de ovario poliquístico en las niñas con DT1.^{33,34} En un estudio reciente entre adolescentes con hiperandrogenismo y DT1, el tratamiento con metformina redujo considerablemente las concentraciones de andrógenos en suero en comparación con el placebo pero no afectó significativamente los parámetros clínicos tales como el hirsutismo, la ovulación y el estado glucémico. No obstante, se considera que un tratamiento que solo dure 9 meses no es suficiente para tener algún impacto sobre el hirsutismo.^{35,36} Por lo general, es necesario aumentar las dosis de insulina durante la pubertad, y es importante reducir las dosis de insulina después de completado el desarrollo puberal y cuando haya disminuido la resistencia a la insulina.

El riesgo de una menarca retrasada y de irregularidades menstruales, junto con el hiperandrogenismo, es mayor entre las jóvenes que desarrollan DT1 antes del inicio de la pubertad, y varios estudios indican que el retraso es independiente del manejo glucémico.³⁷⁻³⁹ Un estudio reciente indicó una menarca retrasada y una menopausia precoz en las mujeres con DT1 resultan en un período reproductivo más breve, lo que podría afectar la salud reproductiva y amerita más investigación.⁴⁰

4. ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS ASOCIADAS

Los niños con DT1 corren un mayor riesgo de tener enfermedades autoinmunitarias comórbidas y los médicos deben ser conscientes de los síntomas y los factores de riesgo asociados con las enfermedades

autoinmunitarias comórbidas comunes. Una alta proporción de niños y adolescentes con DT1 tiene autoanticuerpos detectables específicos contra un órgano (p. ej. tiroides, celiaquía) además de autoanticuerpos contra islotes, y alrededor del 25 % de las personas con DT1 reciben un diagnóstico de otra enfermedad autoinmunitaria.^{41,42-44} Las enfermedades autoinmunitarias comunes ocurren con más frecuencia en las mujeres, en comparación con los varones, y la incidencia aumenta con la edad.⁴¹ En situaciones en las que las pruebas de laboratorio no estén disponibles o sean prohibitivas debido a su costo, el médico debe confiar en el monitoreo atento del crecimiento lineal y de los síntomas relevantes. Las evaluaciones periódicas de las afecciones comórbidas comunes (tiroidopatía autoinmunitaria [TAI] y celiaquía), que pueden ser latentes o asintomáticas, permiten una identificación temprana y el tratamiento correspondiente.

La TAI es la enfermedad autoinmunitaria comórbida más común en el caso de la DT1, seguida por la celiaquía.⁴¹ Entre otras enfermedades autoinmunitarias que ocurren con menos frecuencia entre los jóvenes con DT1 se incluyen insuficiencia suprarrenal primaria, enfermedades vasculares del tejido conjuntivo (p. ej. artritis reumatoide, lupus eritematoso, psoriasis, esclerodermia), otras enfermedades gastrointestinales (p. ej. enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis autoinmunitaria, gastritis autoinmunitaria) y enfermedades cutáneas (p. ej. vitiligo, esclerodermia). Se han reportado casos raros de esclerosis múltiple asociada con la DT1 en la infancia y la adolescencia que no se describirán en detalle.^{45,46}

4.1 Hipotiroidismo/tiroiditis de Hashimoto

Las tiroidopatías ocurren con más frecuencia en los niños y adultos con DT1 que en la población general. La incidencia de la TAI en niños y adolescentes varía entre 0.3 y 1.1 por cada 100 años-paciente y la prevalencia es de alrededor de 3-8 % en los niños con DT1.^{47,48} La prevalencia de la TAI aumenta con la edad a alrededor del 20 %; la mayoría tiene hipotiroidismo.⁴¹ Los anticuerpos antitiroideos se pueden detectar en hasta el 29 % de las personas poco después del diagnóstico de DT1, y son firmes predictores del desarrollo de TAI, sobre todo hipotiroidismo.^{42,48,49} Los anticuerpos antitiroideos se observan con más frecuencia en las mujeres que en los varones, y están asociados con la edad, la duración de la diabetes y la madurez puberal.⁵⁰ Además, la presencia de autoanticuerpos contra islotes para decarboxilasa del ácido glutámico (GAD) y transportador de zinc-8 (ZnT8) se asocian con enfermedades autoinmunitarias tiroideas.^{43,51} La evaluación de anticuerpos antitiroideos (antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulínicos) en los niños puede ayudar a estratificar qué jóvenes con diabetes hay que seguir más de cerca por un posible desarrollo de hipotiroidismo.

Las características clínicas del hipotiroidismo incluyen presencia de bocio indoloro, crecimiento lineal reducido, fatiga, intolerancia al frío, bradicardia y aumento de peso. El manejo glucémico podría no resultar afectado de manera relevante, pero se ha vinculado a la hipoglucemia con el hipotiroidismo.⁵²

El hipotiroidismo evidente se confirma demostrando un bajo nivel de T4 libre y una concentración alta de hormona estimulante de la tiroides (TSH). Es importante considerar que las pruebas de función tiroidea pueden ser engañosas (síndrome del enfermo eutiroideo) si

una persona con diabetes no estuviera metabólicamente estable (p. ej. después de una cetoacidosis diabética) o tiene un manejo de la glucosa en sangre subóptimo.^{53,54} En las personas con anticuerpos antitiroideos positivos asintomáticos también es posible observar un hipotiroidismo compensado (subclínico), con T4 libre normal y niveles de TSH levemente elevados.

El tratamiento del hipotiroidismo en la DT1 es el mismo que se usa en la población general y se basa en el reemplazo con levotiroxina oral (T4 sintética) para normalizar los niveles de TSH. Esto podría permitir que se revierta el bocio, si lo hubiera. Además del monitoreo de rutina de los niveles de TSH, el manejo de la tiroidopatía tratada debe incluir pruebas de función tiroidea después de cambiar las dosis de levotiroxina. Es importante mencionar que el hipotiroidismo no tratado puede empeorar los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.⁵⁵ También hay que palpar la glándula tiroides a los niños una vez por año para detectar el posible desarrollo de nódulos o quistes que justifiquen más evaluaciones.

4.2 Hipertiroidismo

El hipertiroidismo es menos común que el hipotiroidismo en relación con la DT1, pero sigue siendo más común que en la población general. La prevalencia reportada de hipertiroidismo varía entre 0.5 % y 6 %; los índices más altos se reportan en los niños.^{41,48,56,57} El hipertiroidismo puede deberse a la enfermedad de Graves o a la fase hipertiroidea de la tiroiditis de Hashimoto, a veces denominada Hashitoxicosis.

El hipertiroidismo se caracteriza por la disminución de peso, el aumento del apetito, palpaciones, taquicardia, temblores, hiperactividad, dificultad para concentrarse, intolerancia al calor y aumento de tamaño de la tiroides. Es posible que haya o no manifestaciones a nivel ocular, como exoftalmia y asinergia oculopalpebral, en los niños, y si las hay suelen ser más leves que en los adultos.⁵⁸ El hipotiroidismo se confirma con un nivel de TSH deprimido y elevación de uno o más valores de hormona tiroidea (T4 libre o T3 libre). La enfermedad de Graves se confirma por la presencia de anticuerpos del receptor de TSH.

El hipertiroidismo se trata con los fármacos antitiroideos carbimazol o metimazol, que constituyen el tratamiento recomendado en los niños, ya que el tratamiento con propiltiouracilo implica un mayor riesgo de insuficiencia hepática.⁵⁹ Los fármacos bloqueantes adrenérgicos beta son útiles durante la fase aguda de la tirotoxicosis para manejar la taquicardia y la agitación. Si las personas con diabetes no entran en remisión o no se pueden manejar con medicamentos antitiroideos, entre las opciones de tratamiento definitivas se incluyen la tiroidectomía o la ablación con yodo radioactivo.⁶⁰

4.3 Celiaquía

La prevalencia de la celiaquía varía entre el 1 % y el 16.4 % entre los niños y adolescentes con DT1.⁶¹⁻⁶⁴ Un estudio de comparación internacional que incluyó a 53 000 niños y adolescentes con DT1 de tres continentes, reportó una prevalencia de celiaquía comprobada por biopsia de 3.5 %, con índices que varían entre 1.9 % en EE. UU. y 7.7 % en Australia.⁶¹ Un informe reciente del registro SWEET reportó una prevalencia media de 4.5 % con índices que varían entre 1.9 % en Asia/Oriente Medio y 6.9 % en Australia/Nueva Zelanda⁶⁴; no obstante, estos

datos podrían no reflejar por completo los altos índices de celiaquía de otros estudios clínicos y basados en población que muestran altos índices de celiaquía en Oriente Medio y en el subcontinente indio.^{65,66}

El riesgo de celiaquía está inversa e independientemente asociado con la edad en el momento del diagnóstico de diabetes; el riesgo mayor lo corren las personas diagnosticadas con diabetes antes de los 5 años de edad.^{67,68,69,70} Esta asociación es común para ambos sexos. La prevalencia de la celiaquía aumenta cuanto más tiempo haga que se padece diabetes.⁶³

La mayoría de los casos de celiaquía se diagnostica dentro del primer año posterior al diagnóstico de DT1, y los jóvenes con DT1 podrían desarrollar celiaquía dentro de los primeros 5-10 años después del diagnóstico de DT1. No obstante, es importante reconocer que el diagnóstico de celiaquía también se puede hacer más allá de este período, durante la adultez.^{64-66,71,72} Si bien puede que haya motivos pragmáticos para determinar la presencia de celiaquía en el momento del diagnóstico para que coincida con los análisis de sangre, se puede postergar el análisis de detección para después del período del diagnóstico inicial, ya que el manejo de dos enfermedades nuevas, la diabetes y la celiaquía, puede ser abrumador tanto para los niños como para sus familias.

La celiaquía suele ser asintomática, es decir, no se asocia con síntomas gastrointestinales, crecimiento insuficiente ni deterioro del estado glucémico o hipoglucemia.^{73,74-76,77} La presencia de celiaquía se debe evaluar en todo niño que presente signos o síntomas gastrointestinales (incluyendo diarrea o estreñimiento crónicos o intermitentes, dolor o distensión abdominales, flatulencias, anorexia, síntomas dispépticos), síntomas extraintestinales (incluyendo anemia por deficiencia de hierro, crecimiento insuficiente inexplicable, disminución de peso, aftas recurrentes, disminución de la mineralización ósea) o hipoglucemia inexplicable.⁶⁹ Hay que mencionar que las valoraciones de anticuerpo antitransaminasa tisular (TTG-IgA) son mayores en las personas con diabetes y manifestaciones gastrointestinales en comparación con las personas asintomáticas.⁷⁸

La evaluación de celiaquía está basada en la detección de anticuerpos contra IgA (TTG-IgA o EmA-IgA); ambas pruebas demuestran una sensibilidad y una especificidad >90%.^{79,80} Los límites de TTG extrapolados de la población general para la evaluación de diagnóstico de celiaquía podrían no ser adecuados para usarlos en las personas asintomáticas con DT1. Se han reportado límites más altos que los recomendados por el fabricante en las personas con celiaquía asintomática.⁸⁰ Los laboratorios que reportan resultados de anticuerpos específicos para celiaquía deben participar constantemente en programas de control de calidad a nivel nacional o internacional. No se recomienda el abordaje de uso de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 como evaluación de primera línea, porque es improbable que haya celiaquía si ambos haplotipos son negativos, ya que es alta la proporción de personas con diabetes portadoras de estos alelos de riesgo. Por consiguiente, el uso de HLA como prueba de primera línea para detectar la celiaquía en esta población no es ni práctica ni económica.⁸¹⁻⁸⁵

La deficiencia de IgA, que tiene 1 de cada 500 en la población general, es más común en las personas con DT1 y en las personas

celiacas.⁸⁶ Por lo tanto, es preciso hacer una evaluación de la deficiencia de IgA en el momento de la evaluación de celiaquía. Si el niño tiene una deficiencia de IgA, hay que usar pruebas de anticuerpos específicos de IgG (TTG-IgG, EmA-IgG) para la evaluación. Esto es importante porque la celiaquía podría ser más común entre las personas con deficiencia de IgA que en la población general.⁸⁷ Todas las personas con diabetes que tengan deficiencia de IgA con un resultado positivo en una prueba serológica basada en IgG deberán ser remitidas a un gastroenterólogo pediátrico para que les haga una biopsia.

Para los niños con niveles normales de IgA, las pautas europeas recientes sugieren el uso de TTG-IgA como prueba de evaluación de detección inicial. Los niveles que excedan ≥ 10 veces el límite superior normal (LSN) para el análisis de TTG-IgA, con confirmación de EmA-IgA positivo en una segunda muestra de sangre mientras se ingería una dieta con gluten, se pueden usar para diagnosticar celiaquía.⁸¹ Solo se deben usar pruebas de anticuerpos con cálculos basados en curva de calibración, con TTG-IgA ≥ 10 veces el LSN dentro de su rango de medición. Este abordaje no se ha adoptado por unanimidad como estándar de atención internacional y es incompatible con otras pautas.⁸⁸

En las personas con diabetes que tienen TTG-IgA <10 veces el LSN, hay que hacer una biopsia del intestino delgado con al menos cuatro biopsias del duodeno distal y al menos un del bulbo duodenal⁸¹ para confirmar el diagnóstico de celiaquía, demostrando una atrofia subtotal de las vellosidades, tal como se describe en la clasificación de Marsh.⁸⁹ Hay que tomar varias muestras por biopsia, ya que la celiaquía puede presentarse con varios hallazgos por biopsia y se han observado lesiones histopatológicas no focales o "irregulares" en muestras duodenales en más del 50 % de los niños y en hasta el 25 % de los adultos.^{90,91}

En un niño sintomático, se puede tener en cuenta hacer un abordaje que evite la biopsia, considerando cada caso, en consulta con un gastroenterólogo pediátrico, el niño y la familia. El inicio de una dieta sin gluten (DSG) y la resolución de los síntomas sirven como evidencia indirecta del diagnóstico.

En un niño asintomático, la evidencia para un abordaje que permita evitar la biopsia es limitada si tiene DT1, y las pautas europeas recientes no abordaron este tema.⁸¹ Las consecuencias de un compromiso de mantener una DSG para toda la vida, en las personas con celiaquía y diabetes sin síntomas, son elementos importantes a tener en cuenta y, además, se debe conversar con los padres y con el niño sobre la decisión de hacer biopsias de duodeno para confirmar una patología gastrointestinal.

Hay desafíos para implementar de manera más amplia los límites de los análisis con fines de diagnóstico que incluyan una falta de estandarización internacional, la variabilidad de los análisis y los factores relacionados con la celiaquía y la diabetes.^{92,93} Por ejemplo, la positividad de TTG-IgA en el momento de la evaluación podría ser transitoria, y hay varios informes de normalización espontánea de los anticuerpos de la celiaquía,^{94,95} lo que hace énfasis en la importancia del seguimiento serológico (en 3-6 meses) en vez de recurrir inmediatamente a una biopsia duodenal para verificar el diagnóstico, en especial en personas con diabetes asintomáticas.⁹⁶

Se ha observado que los niños que tienen DT1 y celiaquía

a la vez tienen colesterol HDL bajo y colesterol LDL alto, índices significativamente más altos de tiroidopatía autoinmunitaria concomitante y mayor riesgo de sufrir depresión y trastornos de la conducta alimentaria. Estas asociaciones indican que a los niños y adolescentes con ambas afecciones hay que hacerles evaluaciones periódicas de perfil lipídico en suero, una revisión anual de la función tiroidea y evaluaciones periódicas de depresión y trastornos alimentarios.⁹⁷⁻⁹⁹

Una DSG normaliza la mucosa intestinal, suele hacer que desaparezcan los anticuerpos y tiene un impacto sobre la normalización del perfil lipídico,^{100,101} pero no necesariamente tendrá un impacto sobre el manejo glucémico.^{69,75,102} Existe un informe respecto a que la DSG está asociada con fluctuaciones glucémicas más grandes y con una nutrición insuficiente en los jóvenes con DT1 y celiaquía; por lo tanto, el manejo clínico también debe abordar la variabilidad glucémica y la calidad alimentaria, y tanto las personas con diabetes como sus equipos de atención de la diabetes deben estar atentos, ya que los requisitos de insulina pueden cambiar durante la transición a la DSG.^{103,104} Los objetivos de la DSG incluyen la reducción del posible riesgo de una neoplasia maligna gastrointestinal y de los efectos de la malabsorción subclínica entre los que se podrían incluir osteoporosis, deficiencia de hierro y deficiencias de crecimiento.^{69,105,106} La celiaquía de larga duración en el contexto de la DT1 puede asociarse con un mayor riesgo de retinopatía,¹⁰⁷ y el aumento del riesgo de la albuminuria es mayor en quienes no llevan una DSG.^{108,109} También hay informes de un aumento del riesgo de complicaciones microvasculares, y potencialmente macrovasculares, en los jóvenes con DT1 con celiaquía comórbida.¹¹⁰⁻¹¹²

Una cosa importante a tener en cuenta en los niños y sus familias tiene que ver con el impacto sobre el estilo de vida, debido a la transición a una DSG, en especial en el contexto de una diabetes. Los niños diagnosticados con celiaquía deben recibir educación y apoyo de parte de un dietista pediátrico experimentado con conocimiento acerca de la DSG. Hay que poner a disposición materiales educativos para los jóvenes con diabetes y sus familias, que aborden los problemas con la dieta y la adaptación a la DSG en casa, en la escuela y en los entornos sociales.¹¹³ La educación en línea para enseñar acerca de la DSG es una herramienta útil para que las familias con DT1 y celiaquía aprendan.¹¹⁴

El mantenimiento subóptimo de una DSG podría estar asociado con una peor calidad de vida (CdV), peor manejo glucémico y menor puntaje de desviación estándar con respecto a la estatura.^{101,115} Los factores relacionados con la diabetes, como la HbA1c y los síntomas, también son elementos importantes que contribuyen a una peor CdV en jóvenes con DT1 que padecen ambas enfermedades.¹¹⁶

La prevalencia de la celiaquía aumenta entre los familiares de primer grado de los niños con DT1 y, en consecuencia, los familiares de un niño con celiaquía recién diagnosticada también deberán hacerse estudios.⁹⁶

4.4 Insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison)

Hasta el 2 % de las personas con DT1 tienen autoanticuerpos antisuprarrenales detectables.^{42,117,118} Los haplotipos HLA DRB1*04-DQB1*0302 (principalmente DRB1*0404) y DRB1*0301-DQB1*0201

definen a los sujetos que corren alto riesgo de autoinmunidad suprarrenal,¹¹⁹ mientras que la homocigosis para el polimorfismo 5.1 del gen MICA de la cadena del complejo de histocompatibilidad mayor de clase I (HLA) define a quienes corren un riesgo mayor de presentar enfermedad de Addison sintomática.¹²⁰ Una persona con DT1 que tiene el alelo DRB*0404 y anticuerpos anti 21 hidroxilasa tiene un riesgo 100 veces mayor de desarrollar enfermedad de Addison. La insuficiencia suprarrenal puede estar vinculada con la DT1 como parte de los síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA-1 y SPA-2).¹²¹ El síndrome de inmunodeficiencia, poliendocrinopatía y enteropatía ligadas a X (IPEX) es un trastorno monogénico poliendocrino extremadamente raro que se presenta en el período perinatal o durante la primera infancia con diabetes (con una prevalencia general de 60 %) o diarrea crónica a causa de una enteropatía autoinmunitaria. Otras manifestaciones son dermatitis eccematosa, hipotiroidismo autoinmunitario, citopenias autoinmunitarias y glomerulonefritis debido a una mutación en el gen *forkhead box P3* (FOX-P3), que codifica un factor de transcripción del desarrollo y la función de las células T reguladoras.^{122,123}

Se sospecha la presencia de enfermedad de Addison ante un panorama clínico de hipoglucemia frecuente, reducción inexplicable de los requisitos de insulina, aumento de la pigmentación de la piel, astenia, disminución de peso, hiponatremia e hiperpotasemia, además de infecciones graves o recurrentes.¹²⁴ El diagnóstico se confirma demostrando una baja respuesta de cortisol en plasma a una prueba de estímulo de ACTH y resultados positivos de anticuerpos anti 21 hidroxilasa suprarrenal. El tratamiento es urgente y para toda la vida; consiste en el reemplazo de glucocorticoides y mineralocorticoides (fludrocortisona). En los niños asintomáticos con anticuerpos suprarrenales positivos, un alto nivel de ACTH en plasma sugiere una deficiencia de la corteza suprarrenal y el desarrollo de una insuficiencia suprarrenal primaria. Los datos a más largo plazo han demostrado un riesgo cuatro veces mayor de mortalidad en los jóvenes que tienen tanto diabetes como enfermedad suprarrenal, en comparación con quienes solo tienen diabetes.¹²⁵ Estas personas con diabetes necesitan vigilancia adicional para equilibrar los desafíos de la atención de la diabetes, optimizar los resultados metabólicos, reducir los riesgos de hipoglucemia y cetoacidosis diabética, y manejar correctamente y prevenir las crisis suprarrenales.¹²⁶ Es importante prevenir las crisis suprarrenales mediante la educación, tarjetas de emergencia y el ajuste del tratamiento con glucocorticoides (dosis de glucocorticoides por estrés) en caso de una enfermedad intercurrente, traumatismo, cirugía o procedimientos invasivos, así como también para identificar y tratar las crisis suprarrenales en tiempo y forma.¹²⁶

4.5 Gastritis autoinmunitaria

Los anticuerpos contra las células parietales (ACP) son los principales marcadores inmunitarios de la gastritis autoinmunitaria y reaccionan contra la ATPasa H+/K+ de las células parietales gástricas.^{118,127} El daño crónico a la bomba de protones podría resultar en una hipocloridria o una aclorhidria, una hipergastrinemia y anemia por deficiencia de hierro a causa de una secreción gástrica reducida y una disminución de la absorción de hierro.¹²⁸ Los ACP también pueden inhibir la secreción de factor intrínseco, lo que lleva a una deficiencia de vitamina B12 y

a la anemia perniciosa.¹²⁹ La DT1 se asocia con un mayor riesgo de positividad de anticuerpos contra las células parietales,¹³⁰ con índices de prevalencia entre los niños que varían entre 5.3 % y 7.5 %.¹³¹⁻¹³³ Los médicos deben tener presente la posibilidad de ACP en los niños y adolescentes con DT1 en los casos de anemia poco clara (tanto microcítica como macrocítica) o síntomas gastrointestinales, pero no se recomienda hacer análisis de detección a modo de rutina. En los jóvenes con diabetes y ACP positivo, hay que hacer hemogramas, análisis de situación férrica y de estado de la vitamina B12. Si la persona con diabetes y ACP positivo tiene síntomas gastrointestinales, hay que tener en cuenta la posibilidad de hacerle una gastroscopía.

4.6 DT1 y enfermedades autoinmunitarias sistémicas

Además de enfermedades autoinmunitarias específicas de cada órgano, hay otras enfermedades autoinmunitarias no específicas de un órgano, o sistémicas, como la AIJ, el síndrome de Sjögren, la psoriasis y la sarcoidosis, que pueden aparecer en las personas con DT1.¹³⁴ En los niños con DT1, la AIJ es la enfermedad autoinmune no específica de un órgano que se presenta con más frecuencia.¹³⁴ La incidencia de la enfermedad es del doble en las mujeres en comparación con los varones. Hay evidencia creciente sobre los antecedentes genéticos comunes de la AIJ y la DT1, la que se asocia con una mutación en el gen PTPN22 que codifica una enzima que inhibe el camino de activación de las células T.¹³⁵ El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria sistémica que afecta sobre todo las glándulas lacrimales y salivales. El espectro de la enfermedad va desde el síndrome de sequedad hasta la enfermedad sistémica de las glándulas exocrinas. Hay casos individuales de DT1 que aparece en personas con síndrome de Sjögren.¹³⁶

4.7 Enfermedades autoinmunitarias combinadas: SPA y APECED

La aparición simultánea del vitiligo y otra afección autoinmunitaria debe dar lugar a la consideración del diagnóstico de síndrome poliglandular autoinmune (SPA), una endocrinopatía que se caracteriza por la existencia simultánea de insuficiencias de al menos dos glándulas endócrinas.

La SPA-1, también conocida como poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED) es una enfermedad autosómica recesiva rara que suele presentarse durante la infancia y se caracteriza por el desarrollo de insuficiencia suprarrenal, candidiasis mucocutánea crónica e hipoparatiroidismo. Es causada por una mutación en el gen regulador autoinmunitario (AIRE) del cromosoma 21q22.3.^{137,138} El diagnóstico clínico se define por la presencia de al menos dos componentes de la tríada clásica, incluyendo candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo crónico e insuficiencia suprarrenal. Otras características comunes de la enfermedad son hipogonadismo hipergonadotrópico, alopecia, vitiligo, hepatitis autoinmunitaria, DT1 y disfunción gastrointestinal.¹³⁹

La SPA-2, que es mucho más común que la SPA-1, y suele comenzar más tarde en la vida que la SPA-1, se define por la combinación de al menos dos de tres enfermedades en la misma persona: insuficiencia suprarrenal autoinmunitaria, DT1 y tiroidopatía autoinmunitaria. La SPA-2 también se puede asociar con una deficiencia de IgA, enfermedad de Graves, hipotiroidismo primario, hipogonadismo, hipopituitarismo,

enfermedad de Parkinson, miastenia grave, celiacía, vitiligo, alopecia, anemia perniciosa y síndrome de la persona rígida. La SPA-2 suele estar asociada con alelos de HLA de clase II, en particular DRB1*0401 y DRB1*0404.¹²² La prevalencia de la DT1 es de 4 % a 20 % en la SPA-1 y el 60 % en la SPA-2.^{140,141} Alrededor de entre 3 y 8 % de las personas con diabetes o tiroidopatía autoinmunitaria tienen celiacía.¹⁴² La predominancia de las niñas frente a los niños entre los jóvenes con DT1 y tiroidopatía es muy superior (6.4:1) a la proporción entre jóvenes con diabetes solamente (1:1).

5. AFECCIONES CUTÁNEAS RELACIONADAS CON LA DT1

5.1 Problemas cutáneos relacionados con el tratamiento de la diabetes y el uso crónico de dispositivos

5.1.1 Lipodistrofia inducida por la insulina (lipohipertrofia y lipodistrofia)

La lipodistrofia inducida por la insulina sigue siendo una complicación importante en la atención de la diabetes. La LH y la LA son complicaciones dermatológicas bien reconocidas de la administración de insulina subcutánea.¹⁴³ Es importante que los médicos sean conscientes y reconozcan estas complicaciones cutáneas relacionadas con la insulina.¹⁴⁴

Lipohipertrofia

La LH es una complicación frecuente de la insulino terapia que se caracteriza por induración e hinchazón indoloras, causadas por lesiones fibrosas y mal vascularizadas en el tejido adiposo subcutáneo limitadas a las zonas que suelen utilizarse para inyectar la insulina.¹⁴⁵ Un estudio reciente mostró que los niveles más altos de citocinas proinflamatorias y los anticuerpos antiinsulínicos están relacionados con la lipodistrofia en la DT1.¹⁴⁶

Entre otros factores etiológicos se incluyen traumatismo tisular causado por técnicas de inyección incorrectas, rotación insuficiente del sitio de inyección, inyecciones reiteradas dentro de una misma zona pequeña o reutilización o largo excesivo de las agujas. Además, la insulina tiene un efecto anabólico directo sobre la piel, a nivel local, que genera síntesis de grasas y proteínas, y eso es un factor que contribuye a la patogénesis de la LH.¹⁴⁷ Como las zonas lipohipertróficas son relativamente indoloras, los jóvenes con diabetes suelen seguir usando la misma zona en vez de pasar a un sitio nuevo y más sensible. Los cambios cutáneos iniciales pueden ser sutiles y manifestarse solo como un engrosamiento de la piel. Esto se puede pasar por alto fácilmente en una inspección visual y se recomienda palpar la piel de las zonas usadas para la inyección a fin de poder apreciar los nódulos blandos, parecidos a un lipoma.¹⁴⁸

La LH implica consecuencias importantes, incluyendo el manejo subóptimo de la glucosa y la variabilidad glucémica, que pueden aumentar el riesgo de complicaciones por diabetes.¹⁴⁹ Además, la LH está asociada con un aumento de hasta 25 % de las dosis de insulina debido a la absorción reducida de insulina y a las fluctuaciones glucémicas variables relacionadas con las alteraciones en la duración de la acción de la insulina.¹⁵⁰ En un estudio se descubrió que las personas con diabetes que tenían LH corrían un riesgo siete veces

mayor de sufrir hipoglucemia impredecible e inexplicable respecto a los que no tenían LH.¹⁴⁴

La LH se puede prevenir respetando las técnicas de inyección de insulina adecuadas, incluyendo la rotación regular de los sitios de inyección y la reutilización limitada de la aguja para insulina.¹⁵¹ Las agujas deben ser lo más cortas que sea posible, para minimizar el traumatismo tisular y evitar una administración intramuscular accidental, en especial en personas delgadas.¹⁵² Las agujas de 4 mm se asocian con el menor riesgo de causar traumatismos tisulares y de administrar inyecciones intramusculares accidentales; no obstante, la elección del tamaño de la aguja es personal.¹⁵³

Se han utilizado ecografías para evaluar la LH inducida por insulina.¹⁵⁴ El método es más sensible que la palpación; la LH verificada por ecografía se detectó en más del 80 % de los casos. En personas con diabetes y LH grave y generalizada, se puede usar la ecografía para encontrar sitios adecuados donde inyectar (“mapa ecográfico para inyección”). En la práctica, el examen físico de los sitios de inyección para detectar presencia de LH es un componente clave para el cuidado de los niños con DT1. También hay que enseñar a las personas con diabetes a examinarse sus propios sitios de inyección y cómo detectar la LH.¹⁵⁵

Lipoatrofia

La LA es una forma de lipodistrofia localizada, caracterizada por la pérdida localizada de tejido adiposo subcutáneo, en el sitio de inyección de insulina. Parece ser el resultado de una reacción lipolítica a las impurezas u otros componentes de algunas preparaciones de insulina, ya que su prevalencia ha caído a tan solo 1 % a 2 % con el aumento del uso de insulina purificada.^{156,157}

El mecanismo de la LA no se entiende muy bien; parece probable una patogénesis inmunitaria y se ha observado con más frecuencia en las personas con diabetes que tienen evidencia de autoinmunidad.¹⁵⁸ Otras teorías de causalidad incluyen traumatismos por frío al administrar insulina refrigerada, traumatismo mecánico por el ángulo de inyección, contaminación de la superficie con alcohol o hiperproducción local del factor de necrosis tumoral alfa de macrófagos inducidos por la insulina inyectada.¹⁵⁹ El uso reiterado del mismo sitio de inyección de insulina y el uso reiterado de la misma aguja de pluma aumentan el riesgo de LA.¹⁶⁰

Las opciones de tratamiento son limitadas e incluyen cambiar el sitio de inyección o de la cánula de infusión y cambiar de análogo de insulina;¹⁶¹ no obstante, esto no siempre lleva a una resolución total de las lesiones.^{162,163} Se ha reportado que el tratamiento con esteroides administrados por vía oral (dosis diaria baja de prednisona)¹⁶² o inyección de dexametasona¹⁶³ y Cromolyn Sodium¹⁵⁷ en las lesiones lipoatróficas ha tenido éxito en casos aislados.^{164 165}

5.1.2 Manifestaciones dermatológicas de los dispositivos de tecnología para la diabetes: infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) y vigilancia constante de la glucosa (VCG)

Los dispositivos de ICIS y VCG son ampliamente utilizados por los jóvenes con DT1 como tratamiento estándar o como parte de un sistema en lazo cerrado, ya que pueden mejorar el manejo glucémico y la flexibilidad del tratamiento.¹⁶⁶ Con el aumento de la popularidad, ahora se reporta con frecuencia una amplia gama de reacciones

cutáneas y complicaciones dermatológicas por los dispositivos de ICIS y VCG. Las preocupaciones cutáneas específicas de la VCG y la ICIS adicionales se describen en los Capítulos 16 y 17 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre tecnologías de la diabetes: vigilancia de la glucosa y administración de insulina.

La frecuencia de las reacciones cutáneas reportadas entre los usuarios pediátricos de VCG ha variado considerablemente entre los niños y se ha informado que los problemas cutáneos llegaron a presentarse en hasta el 39 % de los pacientes,¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ lo que podría afectar el manejo y constituir una barrera para el uso sistemático a largo plazo. Una revisión sistemática reciente de las complicaciones cutáneas en los usuarios de VCG llevada a cabo sobre datos de los ensayos clínicos reportaron eritema (55 %), prurito (11 %) e induración (9 %).¹⁷⁰ Entre los usuarios de bombas de insulina se percibieron reacciones ecematosas localizadas en el sitio de inserción del juego de infusión en el 14 % de los jóvenes en un estudio,¹⁷¹ y una encuesta llevada a cabo entre 143 jóvenes documentó que casi la mitad de la cohorte manifestó tener eccema no específico.¹⁷²

Un antecedente de atopía y el tipo de adhesivo utilizado en un dispositivo tuvieron un rol fundamental en el desarrollo de dermatitis alérgica por contacto. Los monómeros de acrilato, que incluyen el cianoacrilato de etilo y el acrilato de isobornilo, son componentes comunes de la elaboración de adhesivos, que se sabe que son una fuerte causa de dermatitis de contacto.^{173,174} Además, la dermatitis de contacto puede ocurrir por los adhesivos de fábrica con colofonia y N,N-dimetilacrilamida.¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ Se han descrito leucodermias adquiridas (áreas localizadas despigmentadas) por contacto directo con la piel y se han relacionado con la sustancia despigmentante monometil éter de hidroquinona (HMME).¹⁷⁷ Es necesario hacer cambios en la fabricación de las tecnologías actuales para mejorar la transpirabilidad y reducir la humedad atrapada que contribuye a las reacciones cutáneas.¹⁷⁸ Recientemente se han presentado iniciativas de etiquetado completo y exacto de la composición química de los dispositivos.¹⁷⁹

Las cicatrices constituyen otra posible complicación dermatológica causada por la VCG y la ICIS, y parecen ser más comunes con la ICIS. Las cicatrices se manifiestan como pequeñas lesiones de tejido fibroso, hipopigmentadas o hiperpigmentadas. Si bien no está claro si la formación de cicatrices afecta la precisión del sensor o la absorción de insulina, podría interrumpir el proceso de inserción de sensores o cánulas, por lo que hay que evitar las zonas cicatrizadas.^{159,180}

La ICIS puede llevar a la lipodistrofia, mientras que la LA es menos común que la LH.^{160,163} Se piensa que el uso de la VCG no contribuye a la lipodistrofia, y un estudio indicó que la precisión de la VCG no resulta comprometida por la LH.¹⁸¹

La prevención de estas complicaciones relacionadas con la piel incluye buena nutrición, hidratación, rotación del sitio, colocación adecuada del dispositivo, técnica adecuada de retiro y cuidado profiláctico de la piel, para mantener una integridad cutánea ideal.¹⁸² La preparación de la piel debe incluir exfoliación, recorte del vello y eliminación de grasitud antes de colocar el adhesivo, para maximizar la adherencia y minimizar la irritación. Los pasos clave incluyen limpiar bien la piel y secarla completamente antes de intentar colocar los sensores de VCG y los catéteres de ICIS, y usar barreras que protejan del adhesivo, agentes adherentes o, tal vez, aerosoles de corticoides de

uso no aprobado para ese fin (p. ej. Fluticasona) antes de la inserción en personas que ya hayan tenido reacciones.¹⁸³ La transpiración puede mitigarse aplicando antitranspirante sobre la piel antes de la inserción.¹⁸⁴ La eliminación de los adhesivos agregando agentes de remoción también se puede emplear para minimizar el daño a los tejidos. Es más: hay que enseñar a las personas con diabetes a controlar los sitios para detectar dolor, edema, eritema, temperatura caliente o supuración.

5.1.3 Edema insulínico

El edema insulínico es una complicación de la insulino terapia que puede suceder poco después de comenzar la insulino terapia intensiva en los pacientes recién diagnosticados con manejo glucémico subóptimo¹⁸⁵ o después de una insulino terapia de dosis altas en las personas con diabetes mal alimentadas.^{186,187} La verdadera incidencia del edema insulínico se desconoce. Es una afección que se reporta con más frecuencia entre los niños y adolescentes.¹⁸⁶ A pesar de su naturaleza autolimitante, rara vez se presenta junto con derrame pleural, insuficiencia cardíaca o edema generalizado.¹⁸⁸ El mecanismo cuyo desenlace es el edema insulínico es la deficiencia de insulina, lo que provoca un estado catabólico.^{189,190} La reanimación intensiva con líquidos durante la fase inicial del tratamiento podría conducir a una extravasación de líquido al tejido subcutáneo, exacerbando el edema.¹⁹¹

Además, la gravedad del edema está negativamente correlacionado con el IMC; los casos más graves ocurren en las personas extremadamente delgadas con diabetes, lo que sugiere aún más que existe un vínculo entre la resolución del estado catabólico al comienzo de la administración de insulina y el desarrollo de edema.¹⁹¹

El edema insulínico suele mejorar de manera espontánea en el transcurso de 1 a 3 semanas, y la disminución de las dosis de insulina también ayuda a reducirlo.¹⁸⁶ El tratamiento diurético a corto plazo,¹⁸⁷ la restricción de la sal y la efedrina¹⁹² se han descrito como eficaces en el tratamiento del edema agudo, pero rara vez se indican. La reanudación de la administración de insulina necesaria para el manejo de la DT1 deberá ser gradual e ir acompañada de una reevaluación frecuente de la situación respecto a los líquidos.^{193,194}

5.2. Condiciones dermatológicas asociadas con la diabetes

5.2.1 Necrobiosis lipóidica (NL) diabética

La necrobiosis lipóidica es una dermatitis granulomatosa crónica, poco frecuente, caracterizada por placas en las crestas tibiales, con bordes rojizos amarronados y centros atróficos, telangiectásicos, de color amarillo amarronado.^{195,196} La prevalencia de la NL varía entre el 0.3 % y el 1.2 % en los jóvenes con diabetes mellitus,¹⁹⁷ de los cuales dos tercios tienen DT1. Por lo general, la NL es asintomática, salvo que se formen úlceras y duelan, en entre el 25 % y el 33 % de los casos.¹⁹⁸ La NL es más común en las mujeres que en los varones.¹⁹⁹

La NL habitualmente aparece en adultos jóvenes y de edad media,²⁰⁰ aunque hay unos pocos estudios que reportan casos en niños y adolescentes.^{201,202} La región pretibial suele ser la zona afectada, y raras veces aparecen lesiones en las manos, los dedos, la cara, los antebrazos y el cuero cabelludo;¹⁹⁹ recientemente, se reportaron también lesiones en el tronco.²⁰³ Se ha sugerido que la NL es,

posiblemente, una manifestación de microangiopatía, pero el impacto del manejo subóptimo de la glucosa como factor provocador del desarrollo y la evolución de las lesiones de NL sigue siendo discutible, y existen pocos datos disponibles en población pediátrica.²⁰⁴

El tratamiento de la NL es un desafío: al principio incluye la administración de corticoesteroides tópicos, intralesionales o sistémicos, pero las respuestas varían. Alrededor del 17 % de los casos entran en remisión espontáneamente luego de 8 a 12 años.²⁰⁵ Algunos autores han reportado un efecto beneficioso al dejar de fumar y al mejorar el manejo de la glucemia.²⁰⁶

En informes de casos, la doxiciclina,²⁰⁷ los agentes anti-TNF α ²⁰⁸ y los inhibidores de JAK 1/2²⁰⁹ mostraron resultados prometedores en el manejo de esta afección.

5.2.2 Vitiligo

El vitiligo vulgar, o despigmentación de la piel, ocurre con más frecuencia en los casos de DT1; entre el 1 % y el 7 % del total de personas con diabetes tienen vitiligo en comparación con 0.2 % a 1 % de la población general.²¹⁰ La correlación importante entre el vitiligo y la DT1 podría ser consecuencia de una patogénesis similar de la destrucción citotóxica autorreactiva mediada por células T en ambas enfermedades.²¹¹ La destrucción de melanocitos podría estar mediada por células T CD8 citotóxicas. Hay que tener en cuenta medir los niveles y la complementación de 25-hidroxivitamina-D, dado que la deficiencia de vitamina D es común en las personas con vitiligo.²¹² El tratamiento del vitiligo suele ser poco satisfactorio. Hay que recomendar a las personas con diabetes que eviten el sol y que usen pantallas solares de amplio espectro. Para el vitiligo localizado, es preferible usar corticoesteroides tópicos o cremas a base de inhibidores de la calcineurina, mientras que para el vitiligo generalizado podría ser más eficaz el tratamiento con luz ultravioleta B.²¹³

5.2.3 Otras afecciones cutáneas relacionadas con la diabetes

Entre otras afecciones cutáneas relacionadas con la diabetes se incluyen el granuloma anular, la dermatopatía diabética, la dermatosis perforante adquirida y la bullosis diabética, o ampollas diabéticas. Hay también otros trastornos cutáneos que ocurren con más frecuencia en las personas con diabetes, como el prurito, la xerosis, los líquenes planos, el empedrado digital y los acrocordones.^{148,214} La hiperglucemia produce alteraciones metabólicas e inmunitarias importantes, por lo que las personas con diabetes tienden a ser más susceptibles a las infecciones cutáneas.²¹⁴

5.2.4 Movilidad articular limitada en la diabetes infantil

La causa de la movilidad articular limitada (MAL) es el depósito anormal de colágeno en los tejidos conjuntivos que rodean las articulaciones. La afección también se conoce como queiroartropatía diabética y está vinculada con la diabetes mellitus de larga duración y el manejo subóptimo de la diabetes. La prevalencia es de entre 8 % y 58 % en las personas con diabetes²¹⁵ y aumenta con la edad.^{216,217} El riesgo de desarrollar MAL está relacionado con niveles más altos de HbA1c.²¹⁶

Los cambios de la MAL empiezan en las articulaciones metacarpofalángica (MCF) e interfalángica proximal del dedo meñique

(IFP) y se extienden en sentido radial; en algunos casos, resultan afectadas las articulaciones interfalángicas (IF) distales. La limitación es indolora y, en la mayoría de los casos, no es incapacitante. Las personas con diabetes pueden presentar una incapacidad de presionar con firmeza las palmas de las manos entre sí (“manos rezando”) o contra la superficie de una mesa cuando los antebrazos están perpendiculares a dicha superficie (“señal de sobremesa”).²¹⁸ Estos cambios ocurren como resultado de la expansión periarticular del tejido conjuntivo. En un estudio reciente se evaluó la movilidad de la articulación del tobillo con un inclinómetro y se descubrió que estaba considerablemente reducida en los jóvenes con DT1; además, tanto la flexión como la dorsiflexión plantar eran considerablemente inferiores en los sujetos con diabetes en comparación con los sujetos del control.²¹⁹

La movilidad articular limitada (MAL) está estrechamente vinculada con cambios microvasculares²²⁰ y macrovasculares, y el diagnóstico de una MAL debe dar lugar a una serie de estudios completos para analizar las secuelas relacionadas.²²¹ No existe un tratamiento curativo. Las personas sintomáticas con diabetes podrían beneficiarse del uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos o de inyecciones selectivas de corticoides.²²² La MAL se maneja mejor con un mejor manejo glucémico, así como también con estiramiento regular para mantener la movilidad de las articulaciones y minimizar futuras limitaciones.²²³ Hasta ahora, los tratamientos médicos que apuntan a la formación de productos finales glucosilados que se acumulen en el colágeno y en otros tejidos conjuntivos que se suponen responsables del desarrollo de la MAL no han tenido éxito.²¹⁵

6. SALUD ÓSEA Y DIABETES TIPO 1

La evidencia acumulada sugiere que la densidad mineral ósea (DMO), la estructura ósea, el riesgo de fractura y los marcadores de recambio óseo (MRO) y el metabolismo óseo están alterados en la DT1. No obstante, los resultados publicados son contradictorios debido a la heterogeneidad de las poblaciones de estudio en relación con los grupos etarios, los resultados metabólicos y el método de evaluación de la DMO. Se ha demostrado reiteradamente que la DT1 está asociada con un mayor riesgo de fracturas.^{224,225}

Una cohorte basada en la población reportó que el riesgo de fracturas nuevas en las personas con diabetes era más alto a medida que avanzaba la vida y afectaba de igual forma a ambos sexos. En la infancia (0-19 años), el mayor riesgo de sufrir cualquier tipo de fractura era un 14 % más alto (rango 1-29 %) y el índice se duplicaba en los adultos con DT1 en comparación con los grupos de control de personas sanas.²²⁴ El riesgo de que aumente la probabilidad de fracturas parece estar asociado con una DMO más baja; no obstante, también puede haber otros factores en juego.²²⁶⁻²³⁰

A pesar del riesgo más alto de fracturas, la densidad ósea anormal según se evalúa mediante radioabsorciometría de doble energía (*dual X-ray absorptiometry*, DXA) no siempre es sistemáticamente baja en los jóvenes y adultos con DT1; entre los posibles sesgos se incluyen estar transitando la pubertad, la duración de la diabetes y los distintos métodos de evaluación de la DMO.^{226,231-234} Sin embargo, se ha demostrado una DMO trabecular disminuida mediante mediciones

por TC periférica cuantitativa (TCpC), que evaluó cambios óseos volumétricos^{235,236} y, en niñas púberes con DT1 y DMO normal, se ha reportado una microestructura esquelética alterada.²³⁷ Los datos sugieren que la enfermedad microvascular interfiere en los cambios microarquitectónicos al aumentar la porosidad cortical y está asociada con un menor recambio óseo. No hay evidencia directa que vincule a la microangiopatía con la incidencia de fracturas.²³⁸ Para terminar, se ha demostrado que el índice de salud ósea²³⁹ y la geometría ósea están alterados en los niños con DT1 y se asocian con marcadores de recambio óseo.²⁴⁰

Además, una acumulación anormal de masa ósea (densidad y calidad) en la DT1²⁴¹ probablemente tenga una etiología multifactorial que involucra una reducción de formación ósea y una calidad ósea anormal.

Se ha demostrado sistemáticamente que el efecto de los niveles aumentados de HbA1c están asociados con una DMO baja,^{231,232,234,242} lo cual se verificó en un metaanálisis de 2021;²⁴³ no obstante, esta observación no se confirmó en otro metaanálisis reciente.²⁴⁴ Tal como se describió en detalle anteriormente, las comorbilidades como la celiaquía y la disfunción tiroidea también pueden afectar negativamente a la salud ósea en casos de DT1,²³⁰ pero el verdadero alcance de su impacto en los niños y adolescentes no está claro.²⁴⁵

La influencia del metabolismo de la glucosa sobre la regulación del metabolismo óseo parece ser compleja y todavía no se conoce por completo. Aparentemente, los marcadores de recambio óseo (MRO) resultan afectados en los jóvenes con DT1.²⁴⁶ Se han mostrado MRO alterados tan temprano como en la etapa de luna de miel de la DT1 en niños y adolescentes,²⁴⁷ con asociaciones descritas entre la reabsorción ósea y el aumento de la sensibilidad a la insulina.²⁴⁸ Con una mayor duración de la DT1, parece que también resultan afectados los MRO,²⁴⁹ demostrando una mayor reabsorción ósea mediante los niveles más altos de RANKL y los niveles más bajos de OPG en 71 personas con DT1 de 5-18 años en comparación con 50 personas en el grupo de control; no obstante, los datos de la bibliografía son contradictorios. Otro estudio pediátrico demostró que los niveles más altos de puntuación z de CTX (otro marcador de reabsorción ósea) en 173 niños y adolescentes de 7-18 años estaba asociado con niveles más bajos de HbA1c, lo que sugiere también una interacción entre el metabolismo óseo y el de la glucosa.²⁵⁰

La evaluación periódica de la salud ósea mediante densitometría ósea sigue siendo un hecho controvertido y no se recomienda. En poblaciones específicas, como las personas con celiaquía, hay que tener en cuenta la evaluación de la salud ósea, ya que los mecanismos involucrados en la DMO anormal en casos de celiaquía asociados con la DT1 podrían deberse no solo a la mala absorción del calcio o la vitamina D, sino también incluir vías inflamatorias. En todos los jóvenes con DT1, son importantes para la salud ósea una nutrición adecuada que incluya calcio, el mantenimiento de niveles normales de vitamina D, evitar fumar y hacer ejercicio regular con pesas; no obstante, aún se necesitan más estudios de intervención.²⁵¹ En las personas jóvenes con DT1, hay que tener en cuenta la evaluación de deficiencia de vitamina D, en particular en grupos de alto riesgo (personas con celiaquía, tiroidopatía autoinmunitaria o tono de piel más oscuro).

Tabla 1. Resumen de complicaciones comunes y afecciones asociadas en niños y adolescentes con diabetes tipo 1.

Enfermedad autoinmunitaria comórbida	Síntomas	Factores de riesgo	Evaluación y pruebas de confirmación	Recomendaciones de evaluación
Tiroidopatía				
<i>Tiroiditis de Hashimoto</i>	Reducción del crecimiento lineal Bocio indoloro Fatiga Intolerancia al frío Bradycardia Aumento de peso Puede haber hipoglucemia	Edad Duración de la DT1 Presencia de autoanticuerpos para GAD Celiaquía	Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, anticuerpos antitiroglobulínicos, TSH, T4 o T4 libre	En el diagnóstico (tras establecer el manejo de la glucosa): anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulínicos, TSH Cada 2 años: TSH (antes si el resultado de autoanticuerpos tiroideos en el diagnóstico fuera positivo o si hubiera síntomas)
Enfermedad de Graves	Disminución de peso Apetito normal/aumentado Palpitaciones Intolerancia al calor Bocio Exoftalmia Manejo glucémico subóptimo	Edad Duración de la DT1 Presencia de autoanticuerpos para GAD	Inmunoglobulina estimulante de la tiroides, TSH, T4 o T4/T3 libre	Relacionado con síntomas
Enfermedad gastrointestinal				
<i>Celiaquía</i>	Casi siempre asintomática Hipoglucemia Crecimiento lineal deficiente Diarrea Náuseas, vómitos, dolor abdominal	Familiar de primer grado afectado Otra enfermedad autoinmunitaria	Anticuerpo antitransaminasa tisular Anticuerpo antiendomiso	Primer año después del diagnóstico Intervalos de 2-5 años (o antes si hubiera un familiar de primer grado con celiaquía)
<i>Enfermedad gástrica autoinmunitaria</i>	Casi siempre asintomática Anemia (anemia perniciosa o por deficiencia de hierro)	Autoinmunidad tiroidea Persistencia de valoración de anticuerpos de GAD	Anticuerpos contra las células parietales (ACP) Hemograma completo, vitamina B12, ferritina, gastrina	Relacionado con síntomas
Insuficiencia				
Insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison)	Hipoglucemia Fatiga Náuseas Disminución de peso Ansias por comer sal Hipotensión postural Piel y mucosas hiperpigmentadas	Familiar de primer grado con la enfermedad	Anticuerpos contra 21-hidroxilasa, ACTH en plasma, prueba de cortisol en sangre 8 de la mañana, electrolitos, actividad de renina en plasma	Relacionado con síntomas
Enfermedad cutánea				
Vitiligo	Despigmentación cutánea nítidamente delimitada que afecta las extremidades, la cara, el cuello y el tronco	Trastorno tiroideo, síndrome poliglandular autoinmune (SPA) y deficiencia de vitamina D	Diagnóstico clínico	Relacionado con síntomas

Alopecia	Parches sin cicatrices, redondos u ovalados, donde se cae el pelo	Síndrome poliglandular autoinmune tipo 2	Diagnóstico clínico	Relacionado con síntomas
Enfermedad vascular del tejido conjuntivo				
Artritis idiopática juvenil	Inflamación de una o más articulaciones que se caracterizan por su hinchazón, limitación del rango de movimiento y dolor a la palpación; los síntomas deben estar presentes durante al menos 6 semanas		Diagnóstico clínico	Relacionado con síntomas
<i>Síndrome de Sjögren</i>	Xeroftalmia (ojos secos) y xerostomía (boca seca); parotiditis recurrente, con afectación de otros órganos		Diagnóstico clínico	Relacionado con síntomas
<i>Psoriasis</i>	Trastorno cutáneo con parches gruesos, rojos y abultados, cubiertos de escamas plateadas		Diagnóstico clínico	Relacionado con síntomas
<i>Sarcoidosis</i>	Granulomas no caseificantes, sobre todo en ganglios linfáticos, pulmones, ojos y piel		Diagnóstico clínico	Relacionado con síntomas
<i>Escleroderma diabético</i>	Engrosamiento de la piel con apariencia típica de “piel de naranja”		Diagnóstico clínico	Relacionado con síntomas

GAD: decarboxilasa del ácido glutámico, DT1: diabetes mellitus tipo 1, TSH: hormona estimulante de la tiroides, T4: tiroxina, ACTH: hormona adrenocorticotrófica

7. SALUD BUCODENTAL

Las personas jóvenes con DT1 corren más riesgo de tener problemas de salud bucodental, incluyendo periodontitis, gingivitis, infecciones bucales y caries, con riesgo más alto que el de quienes tienen HbA1c más alto.²⁵²⁻²⁵⁵ Los niveles de glucemia altos reducen el flujo de saliva, lo que contribuye al deterioro dental y la pérdida ósea periodontal. Además, hay evidencia de que los altos niveles de mediadores proinflamatorios en la diabetes de manejo subóptimo y de estrés oxidativo dentro de los tejidos gingivales de las personas con diabetes tienen que ver en la mayor destrucción periodontal que se observa.²⁵⁶ Los tratamientos para la hipoglucemia, como las bebidas gaseosas con azúcar y los caramelos, también pueden aumentar el riesgo de caries. En los adultos con DT1, el manejo glucémico subóptimo se asocia con un mayor riesgo de futuras pérdidas de piezas dentales.²⁵⁷ A pesar del mayor riesgo, existe cierta evidencia de que los niños con diabetes tienen prácticas de higiene bucodental deficiente.²⁵³ Por lo tanto, como parte de la atención preventiva, se recomienda la revisión periódica de la salud bucodental en las personas jóvenes con DT1.

Referencias:

- Lamb MM, Yin X, Zerbe GO, et al. Height growth velocity, islet autoimmunity and type 1 diabetes development: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Diabetologia*. 2009;52(10):2064-2071.
- Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, Norris JM, Klingensmith GJ, Dabelea D. Childhood growth and age at diagnosis with Type 1 diabetes in Colorado young people. *Diabet Med*. 2009;26(10):961-967.
- Islam ST, Abraham A, Donaghue KC, et al. Plateau of adiposity in Australian children diagnosed with Type 1 diabetes: a 20-year study. *Diabet Med*. 2014;31(6):686-90
- Beyerlein A, Thiering E, Pflueger M, et al. Early infant growth is associated with the risk of islet autoimmunity in genetically susceptible children. *Pediatr Diabetes*;5(7):534-42
- Liu X, Vehik K, Huang Y, et al. Distinct Growth Phases in Early Life Associated With the Risk of Type 1 Diabetes: The TEDDY Study. *Diabetes Care*. 2020;43(3):556-562.
- Couper JJ, Beresford S, Hirte C, et al. Weight gain in early life predicts risk of islet autoimmunity in children with a first-degree relative with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):94-99.
- Ferrara CT, Geyer SM, Liu YF, et al. Excess BMI in Childhood: A Modifiable Risk Factor for Type 1 Diabetes Development? *Diabetes Care*. 2017;40(5):698-701.
- Antvorskov JC, Aunsholt L, Buschard K, et al. Childhood body mass index in relation to subsequent risk of type 1 diabetes-A Danish cohort study. *Pediatric Diabetes*. 2018;19(2):265-270.
- Ferrara-Cook C, Geyer SM, Evans-Molina C, et al. Excess BMI Accelerates Islet Autoimmunity in Older Children and Adolescents. *Diabetes Care*. 2020;43(3):580-587.
- Wasył-Nawrot B, Wójcik M, Nazim J, Skupień J, Starzyk JB. Increased Incidence of Type 1 Diabetes in Children and No Change in the Age of Diagnosis and BMI-SDS at the Onset - is the Accelerator Hypothesis not Working? *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2020;12(3):281-286.
- Bonfig W, Kapellen T, Dost A, et al. Growth in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2012;160(6):900-903.e902.
- Giannini C, Mohn A, Chiarelli F. Growth Abnormalities in Children with Type 1 Diabetes, Juvenile Chronic Arthritis, and Asthma. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:265954.
- Shapiro MR, Wasserfall CH, McGrail SM, et al. Insulin-Like Growth Factor Dysregulation Both Preceding and Following Type 1 Diabetes Diagnosis. *Diabetes*. 2020;69(3):413-423.
- Shpitzer H, Lazar L, Shalitin S, Phillip M, Vries LDJJoD. Good glycaemic control at puberty in boys with type 1 diabetes is important for final height. *J Diabetes*. 2021 Dec;13(12):998-1006
- Marcovecchio ML, Heywood JJ, Dalton RN, Dunger DB. The contribution of glycaemic control to impaired growth during puberty in young people with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(4):303-308.
- Svensson J, Schwandt A, Pacaud D, et al. The influence of treatment, age at onset, and metabolic control on height in children and adolescents with type 1 diabetes-A SWEET collaborative study. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(8):1441-1450.
- Bizzarri C, Timpanaro TA, Matteoli MC, Patera IP, Cappa M, Cianfarani S. Growth Trajectory in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: The Impact of Insulin Treatment and Metabolic Control. *Hormone Research in Paediatrics*. 2018;89(3):172-177.
- Fitzpatrick E, Cotoi C, Quaglia A, Sakellariou S, Ford-Adams ME, Hadzic N. Hepatopathy of Mauriac syndrome: a retrospective review from a tertiary liver centre. *Arch Dis Child*. 2014;99(4):354-357.
- Lombardo F, Passanisi S, Gasbarro A, Tuccari G, Ieni A, Salzano G. Hepatomegaly and type 1 diabetes: a clinical case of Mauriac's syndrome. *Italian Journal of Pediatrics*. 2019;45(1):3.
- MacDonald MJ, Hasan NM, Ansari IU, Longacre MJ, Kendrick MA, Stoker SW. Discovery of a Genetic Metabolic Cause for Mauriac Syndrome in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(7):2051-2059.
- Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S, et al. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey. *Arch Dis Child*. 2014.
- DCCT Research Group (Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986.
- Redondo MJ, Foster NC, Libman IM, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in youth with type 1 diabetes and elevated body mass index. *Acta Diabetologica*. 2016;53(2):271-277.
- Cho YH, Craig ME, Jopling T, Chan A, Donaghue KC. Higher body mass index predicts cardiac autonomic dysfunction: A longitudinal study in adolescent type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018.
- DuBose SN, Hermann JM, Tamborlane WV, et al. Obesity in Youth with Type 1 Diabetes in Germany, Austria, and the United States. *J Pediatr*. 2015;167(3):627-632.e621-624.
- De Keukelaere M, Fieuws S, Reynaert N, et al. Evolution of body mass index in children with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 2018;177(11):1661-1666.
- Phelan H, Foster NC, Schwandt A, et al. Longitudinal trajectories of BMI z-score: an international comparison of 11,513 Australian, American and German/Austrian/Luxembourgian youth with type 1 diabetes. *Pediatric Obesity*. 2020;15(2):e12582.
- Schwandt A, Kuss O, Dunstheimer D, et al. Three-Variate Longitudinal Patterns of Metabolic Control, Body Mass Index, and Insulin Dose during Puberty in a Type 1 Diabetes Cohort: A Group-Based Multitrait Trajectory Analysis. *The Journal of Pediatrics*. 2020;218:64-71.e63.
- Libman IM, Miller KM, DiMeglio LA, et al. Effect of Metformin Added to Insulin on Glycemic Control Among Overweight/Obese Adolescents With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2015;314(21):2241-2250.
- Markowitz JT, Lowe MR, Volkening LK, Laffel LM. Self-reported history of overweight and its relationship to disordered eating in adolescent girls with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2009;26(11):1165-1171.
- Marlow AL, Rowe CW, Anderson D, et al. Young children, adolescent girls and women with type 1 diabetes are more overweight and obese than reference populations, and this is associated with increased cardiovascular risk factors. *Diabetic Medicine*. 2019;36(11):1487-1493.
- Reinehr T, Dieris B, Galler A, et al. Worse Metabolic Control and Dynamics of Weight Status in Adolescent Girls Point to Eating Disorders in the First Years after Manifestation of Type 1 Diabetes Mellitus: Findings from the Diabetes Patienten Verlaufsdocumentation Registry. *J Pediatr*. 2019;207:205-212. e205.
- Codner E, Cassorla F. Puberty and ovarian function in girls with type 1 diabetes mellitus. *Hormone Research*. 2009;71(1):12-21.
- Cho YH, Craig ME, Srinivasan S, et al. Heart rate variability in pubertal girls with type 1 diabetes: its relationship with glycaemic control, insulin resistance and hyperandrogenism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(6):818-824.
- Codner E, Iñiguez G, López P, et al. Metformin for the treatment of hyperandrogenism in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Hormone Research in Paediatrics*. 2013;80(5):343-349.
- Nathan N, Sullivan SD. The Utility of Metformin Therapy in Reproductive-Aged Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Curr Pharm Biotechnol*. 2014;15(1):70-83
- Schweiger BM, Snell-Bergeon JK, Roman R, McFann K, Klingensmith GJ. Menarche delay and menstrual irregularities persist in adolescents with type 1 diabetes. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*. 2011;9:61.
- Picardi A, Cipponeri E, Bizzarri C, Fallucca S, Guglielmi C, Pozzilli P. Menarche in type 1 diabetes is still delayed despite good metabolic control. *Fertility and Sterility*. 2008;90(5):1875-1877.
- Codner E, Cerda T. Puberty in type 1 diabetes mellitus: advances in care are associated with changes in pubertal milestones and hormone profiles. *X.J.C.O.i.E. Gaete and M. Research*: 2020;14:85-91.
- Yi Y, El Khoudary SR, Buchanich JM, et al. Women with Type 1 diabetes (T1D) experience a shorter reproductive period compared with nondiabetic women: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) study and the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause (New York, NY)*. 2021;28(6):634-641.
- Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, et al. Autoimmune Diseases in Children and Adults With Type 1 Diabetes From the T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4931-4937.
- Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type

- 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2010–2012.
43. Jonsdottir B, Andersson C, Carlsson A, et al. Thyroid autoimmunity in relation to islet autoantibodies and HLA-DQ genotype in newly diagnosed type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetologia*. 2013;56(8):1735–1742.
 44. Zhernakova A, Withoff S, Wijmenga C. Clinical implications of shared genetics and pathogenesis in autoimmune diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(11):646–659.
 45. Tettey P, Simpson S, Jr., Taylor BV, van der Mei IA. The co-occurrence of multiple sclerosis and type 1 diabetes: shared aetiologic features and clinical implication for MS aetiology. *Journal of the neurological sciences*. 2015;348(1-2):126–131.
 46. Bechtold S, Blaschek A, Raile K, et al. Higher relative risk for multiple sclerosis in a pediatric and adolescent diabetic population: analysis from DPV database. *Diabetes Care*. 2014;37(1):96–101.
 47. Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2170–2175.
 48. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in Type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2014;31(2):126–135.
 49. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1211–1213.
 50. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Gruters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Archives of Disease in Childhood*. 2005;90(4):411–414.
 51. Jonsdottir B, Larsson C, Carlsson A, et al. Thyroid and Islet Autoantibodies Predict Autoimmune Thyroid Disease at Type 1 Diabetes Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1277–1285.
 52. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 2002;19(1):70–73.
 53. Joseph J, Saroha V, Payne H, et al. Thyroid function at diagnosis of type 1 diabetes. *Arch Dis Child*. 2011;96(8):777–779.
 54. Tahirovic H, Ducic V, Smajic A. Euthyroid sick syndrome in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *Acta Paediatrica Hungarica*. 1991;31(1):67–73.
 55. Brenta G, Fretes O. Dyslipidemias and hypothyroidism. *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2014;11(4):390–399.
 56. McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW, Whiteman DC, Jordan SJ. Race/Ethnicity and the prevalence of thyrotoxicosis in young Americans. *Thyroid*. 2015;25(6):621–628.
 57. Dost A, Rohrer TR, Frohlich-Reiterer E, et al. Hyperthyroidism in 276 Children and Adolescents with Type 1 Diabetes from Germany and Austria. *Hormone Research in Paediatrics*. 2015;84(3):190–198.
 58. Chan W, Wong GW, Fan DS, Cheng AC, Lam DS, Ng JS. Ophthalmopathy in childhood Graves' disease. *The British Journal of Ophthalmology*. 2002;86(7):740–742.
 59. Rivkees SA, Mattison DR. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1574–1575.
 60. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343–1421.
 61. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, et al. Prevalence of Celiac Disease in 52,721 Youth With Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents. *Diabetes Care*. 2017;40(8):1034–1040.
 62. Pham-Short A DK, Ambler G, Chan AK, Craig ME. Coeliac disease in Type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabetic Medicine*. 2012;29(9):e286–289.
 63. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2015;136(1):e170–176.
 64. Taczanowska A, Schwandt A, Amed S, et al. Celiac disease in children with type 1 diabetes varies around the world: An international, cross-sectional study of 57375 patients from the SWEET registry. *J Diabetes*. 2021;13(6):448–457.
 65. Al-Hussaini A, Sulaiman N, Al-Zahrani M, Alenizi A, El Haj I. High prevalence of celiac disease among Saudi children with type 1 diabetes: a prospective cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:180.
 66. Srivastava A, Chaturvedi S, Dabadhao P, et al. Prevalence of celiac disease in Indian children with type 1 diabetes. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2016;35(5):372–378.
 67. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Chan AK, Craig ME. Coeliac disease in Type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabet Med*. 2012;29(9):e286–289.
 68. Cerutti F, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1294–1298.
 69. Fröhlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S, et al. Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy-proven celiac disease. *The Journal of Pediatrics*. 2011;158(4):589–593. e582.
 70. Vajravelu ME, Keren R, Weber DR, Verma R, De León DD, Denburg MR. Incidence and risk of celiac disease after type 1 diabetes: A population-based cohort study using the health improvement network database. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(8):1422–1428.
 71. Goodwin G. Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Distinct Autoimmune Disorders That Share Common Pathogenic Mechanisms. *Hormone Research in Paediatrics*. 2019;92(5):285–292.
 72. Bakker SF, Tushuizen ME, Stokvis-Brantsma WH, et al. Frequent delay of coeliac disease diagnosis in symptomatic patients with type 1 diabetes mellitus: clinical and genetic characteristics. *Eur J Intern Med*. 2013;24(5):456–460.
 73. Kurppa K, Laitinen A, Agardh D. Coeliac disease in children with type 1 diabetes. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2018;2(2):133–143.
 74. Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, et al. Celiac Disease in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: Importance of Hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32(1):37–40.
 75. Sun S, Puttha R, Ghezaiel S, Skae M, Cooper C, Amin R. The effect of biopsy-positive silent coeliac disease and treatment with a gluten-free diet on growth and glycaemic control in children with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2009;26(12):1250–1254.
 76. Sud S, Marcon M, Assor E, Palmert MR, Daneman D, Mahmud FH. Celiac disease and pediatric type 1 diabetes: diagnostic and treatment dilemmas. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010:161285.
 77. Salardi S, Volta U, Zucchini S, et al. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990s: an 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2008;46(5):612–614.
 78. Puñales M, Bastos MD, Ramos ARL, et al. Prevalence of celiac disease in a large cohort of young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(4):414–420.
 79. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, Gastroenterology ACo. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656–676; quiz 677.
 80. Gould MJ, Mahmud FH, Clarke ABM, et al. Accuracy of Screening Tests for Celiac Disease in Asymptomatic Patients With Type 1 Diabetes. *The American Journal of Gastroenterology*. 2021;116(7):1545–1549.
 81. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2020;70(1):141–156.
 82. Binder E, Loinger M, Muhlbacher A, et al. Genotyping of coeliac-specific human leucocyte antigen in children with type 1 diabetes: does this screening method make sense? *Archives of disease in childhood*. 2017;102(7):603–606.
 83. Elias J, Hoorweg-Nijman JJ, Balemans WA. Clinical relevance and cost-effectiveness of HLA genotyping in children with Type 1 diabetes mellitus in screening for coeliac disease in the Netherlands. *Diabetic Medicine*. 2015;32(6):834–838.
 84. Mitchell RT, Sun A, Mayo A, Forgan M, Comrie A, Gillett PM. Coeliac screening in a Scottish cohort of children with type 1 diabetes mellitus: is DQ typing the way forward? *Archives of Disease in Childhood*. 2016;101(3):230–233.
 85. Joshi KK, Haynes A, Davis EA, D'Orsogna L, McLean-Tooke A. Role of HLA-DQ typing and anti-tissue transglutaminase antibody titers in diagnosing celiac disease without duodenal biopsy in type 1 diabetes: A study of the

- population-based pediatric type 1 diabetes cohort of Western Australia. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(5):567-573.
86. Kurien M, Leeds JS, Hopper AD, et al. Serological testing for coeliac disease in Type 1 diabetes mellitus: is immunoglobulin A level measurement necessary? *Diabetic Medicine*. 2013;30(7):840-845.
 87. Cataldo F, Marino V, Bottaro G, Greco P, Ventura A. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr*. 1997;131(2):306-308.
 88. American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, et al. 14. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S208-S231.
 89. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillière's Clinical Gastroenterology*. 1995;9(2):273-293.
 90. Weir DC, Glickman JN, Roiff T, Valim C, Leichtner AM. Variability of histopathological changes in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):207-212.
 91. Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, Bernstein CN. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointestinal Endoscopy*. 2008;67(7):1082-1087.
 92. Elitsur Y, Sigman T, Watkins R, et al. Tissue Transglutaminase Levels Are Not Sufficient to Diagnose Celiac Disease in North American Practices Without Intestinal Biopsies. *Digestive diseases and sciences*. 2017;62(1):175-179.
 93. Egner W, Shrimpton A, Sargur R, Patel D, Swallow K. ESPGHAN guidance on coeliac disease 2012: multiples of ULN for decision making do not harmonise assay performance across centres. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;55(6):733-735.
 94. Castellana S, Piccinno E, Oliva M, et al. High rate of spontaneous normalization of celiac serology in a cohort of 446 children with type 1 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care*. 2015;38(5):760-766.
 95. Unal E, Demiral M, Baysal B, et al. Frequency of Celiac Disease and Spontaneous Normalization Rate of Celiac Serology in Children and Adolescent Patients with Type 1 Diabetes. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2021;13(1):72-79.
 96. Parkkola A, Harkonen T, Ryhanen SJ, Uibo R, Ilonen J, Knip M. Transglutaminase antibodies and celiac disease in children with type 1 diabetes and in their family members. *Pediatr Diabetes*. 2018 Mar;19(2):305-313
 97. Warncke K, Liptay S, Frohlich-Reiterer E, et al. Vascular risk factors in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes complicated by celiac disease: results from the DPV initiative. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(3):191-198.
 98. Tittel SR, Dunstheimer D, Hilgard D, et al. Coeliac disease is associated with depression in children and young adults with type 1 diabetes: results from a multicentre diabetes registry. *Acta Diabetologica*. 2021;58(5):623-631.
 99. Tokatly Latzer I, Rachmiel M, Zuckerman Levin N, et al. Increased prevalence of disordered eating in the dual diagnosis of type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(4):749-755.
 100. Salardi S, Maltoni G, Zucchini S, et al. Celiac Disease Negatively Influences Lipid Profiles in Young Children With Type 1 Diabetes: Effect of the Gluten-Free Diet. *Diabetes Care*. 2016;39(8):e119-120.
 101. Nagl K, Bollow E, Liptay S, et al. Lower HbA1c in patients with type 1 diabetes and celiac disease who reached celiac-specific antibody-negativity-A multicenter DPV analysis. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(8):1100-1109.
 102. Amin R, Murphy N, Edge J, Ahmed ML, Acerini CL, Dunger DB. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care*. 2002;25(7):1117-1122.
 103. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Garnett S, Craig ME. Greater postprandial glucose excursions and inadequate nutrient intake in youth with type 1 diabetes and celiac disease. *Sci Rep*. 2017;7:45286.
 104. Mahmud FH, Clarke ABM, Joachim KC, et al. Screening and Treatment Outcomes in Adults and Children With Type 1 Diabetes and Asymptomatic Celiac Disease: The CD-DIET Study. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1553-1556.
 105. Margoni D, Chouliaras G, Ducas G, et al. Bone health in children with celiac disease assessed by dual x-ray absorptiometry: effect of gluten-free diet and predictive value of serum biochemical indices. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;54(5):680-684.
 106. Saukkonen T, Vaisanen S, Akerblom HK, Savilahti E, Childhood Diabetes in Finland Study G. Coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: a study of growth, glycaemic control, and experiences of families. *Acta Paediatr*. 2002;91(3):297-302.
 107. Mollazadegan K, Kugelberg M, Montgomery SM, Sanders DS, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care*. 2013;36(2):316-321.
 108. Pham-Short A, C Donaghue K, Ambler G, et al. Early elevation of albumin excretion rate is associated with poor gluten-free diet adherence in young people with coeliac disease and diabetes. *Diabet Med*. 2014;31(2):208-212.
 109. Rohrer TR, Wolf J, Liptay S, et al. Microvascular Complications in Childhood-Onset Type 1 Diabetes and Celiac Disease: A Multicenter Longitudinal Analysis of 56,514 Patients From the German-Austrian DPV Database. *Diabetes Care*. 2015;38(5):801-807.
 110. Mollazadegan K, Sanders DS, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. Long-term coeliac disease influences risk of death in patients with type 1 diabetes. *J Intern Med*. 2013;274(3):273-280.
 111. Rohrer TR, Wolf J, Liptay S, et al. Microvascular Complications in Childhood-Onset Type 1 Diabetes and Celiac Disease: A Multicenter Longitudinal Analysis of 56,514 Patients From the German-Austrian DPV Database. *Diabetes Care*. 2015;38(5):801-807.
 112. Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2158-2163.
 113. Assor E, Marcon MA, Hamilton N, Fry M, Cooper T, Mahmud FH. Design of a dietary intervention to assess the impact of a gluten-free diet in a population with type 1 Diabetes and Celiac Disease. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:181.
 114. Connan V, Marcon MA, Mahmud FH, et al. Online education for gluten-free diet teaching: Development and usability testing of an e-learning module for children with concurrent celiac disease and type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(3):293-303.
 115. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Garnett S, Craig ME. Quality of Life in Type 1 Diabetes and Celiac Disease: Role of the Gluten-Free Diet. *The Journal of Pediatrics*. 2016;179:131-138.e131.
 116. Weiman DL, Mahmud FH, Clarke ABM, et al. Impact of a Gluten-Free Diet on Quality of Life and Health Perception in Patients With Type 1 Diabetes and Asymptomatic Celiac Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(5):e1984-e1992.
 117. Peterson P, Salmi H, Hyöty H, et al. Steroid 21-hydroxylase autoantibodies in insulin-dependent diabetes mellitus. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997;82(1):37-42.
 118. De Block CE, De Leeuw IH, Vertommen JJ, et al. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2001;126(2):236-241.
 119. Baker P, Fain P, Kahles H, et al. Genetic determinants of 21-hydroxylase autoantibodies amongst patients of the Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):E1573-1578.
 120. Triolo TM, Baschal EE, Armstrong TK, et al. Homozygosity of the polymorphism MICA5.1 identifies extreme risk of progression to overt adrenal insufficiency among 21-hydroxylase antibody-positive patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4517-4523.
 121. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev*. 2014;13(2):85-89.
 122. Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(5):270-277.
 123. Oda JM, Hirata BK, Guembarovski RL, Watanabe MA. Genetic polymorphism in FOXP3 gene: imbalance in regulatory T-cell role and development of human diseases. *J Genet*. 2013;92(1):163-171.
 124. Tresoldi AS, Sumilo D, Perrins M, et al. Increased Infection Risk in Addison's Disease and Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;105(2): 418-429
 125. Chantzichristos D, Persson A, Eliasson B, et al. Mortality in patients with diabetes mellitus and Addison's disease: a nationwide, matched, observational cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(1):31-39.
 126. Chantzichristos D, Eliasson B, Johannsson G. Management of endocrine disease. Disease burden and treatment challenges in patients with both Addison's disease and type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(1):R1-R11.
 127. Karlsson FA, Burman P, Loof L, Mardh S. Major parietal cell antigen in autoimmune gastritis with pernicious anemia is the acid-producing H⁺,K⁺-adenosine triphosphatase of the stomach. *The Journal of Clinical*

- Investigation*. 1988;81(2):475-479.
128. Segni M, Borrelli O, Pucarelli I, Delle Fave G, Pasquino AM, Annibale B. Early manifestations of gastric autoimmunity in patients with juvenile autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):4944-4948.
 129. Marignani M, Delle Fave G, Mecarocci S, et al. High prevalence of atrophic body gastritis in patients with unexplained microcytic and macrocytic anemia: a prospective screening study. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(3):766-772.
 130. Pan XF, Gu JQ, Shan ZY. Type 1 Diabetic Populations Have an Increased Prevalence of Parietal Cell Antibody: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2015;94(38):e1440.
 131. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Hormone Research*. 2009;71(4):201-206.
 132. Kokkonen J. Parietal cell antibodies and gastric secretion in children with diabetes mellitus. *Acta paediatrica Scandinavica*. 1980;69(4):485-489.
 133. Fröhlich-Reiterer EE, Huber J, Katz H, et al. Do children and adolescents with type 1 diabetes mellitus have a higher frequency of parietal cell antibodies than healthy controls? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011;52(5):558-562.
 134. Hermann G, Thon A, Monkemoller K, et al. Comorbidity of type 1 diabetes and juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of Pediatrics*. 2015;166(4):930-935 e931-933.
 135. Burn GL, Svensson L, Sanchez-Blanco C, Saini M, Cope AP. Why is PTPN22 a good candidate susceptibility gene for autoimmune disease? *FEBS Lett*. 2011;585(23):3689-3698.
 136. Prakash EB, Jayanth JJ, Fernando ME. Diabetes mellitus and renal tubular acidosis in primary Sjogren's syndrome. *J Assoc Physicians India*. 2010;58:451-453.
 137. Aaltonen J, Björnses P, Sandkuilj L, Perheentupa J, Peltonen L. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. *Nat Genet*. 1994;8(1):83-87.
 138. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med*. 1990;322(26):1829-1836.
 139. Capalbo D, Improda N, Esposito A, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy from the pediatric perspective. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2013;36(10):903-912.
 140. Gylling M, Tuomi T, Björnses P, et al. ss-cell autoantibodies, human leukocyte antigen II alleles, and type 1 diabetes in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4434-4440.
 141. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev*. 2015;14(9):781-797.
 142. Decmann A, Toke J, Csoregh E, Gaspard G, Somogyi A. Type 3 autoimmune polyglandular syndrome with multiple genetic alterations in a young male patient with type 1 diabetes mellitus. *Endokrynol Pol*. 2021;72(3):286-287.
 143. Gentile S, Strollo F, Ceriello A. Lipodystrophy and Associated Risk Factors in Insulin-Treated People With Diabetes. *Int J Endocrinol Metab*. 2016;14(2):e33997.
 144. Thewjitcharoen Y, Prasartkaew H, Tongsumrit P, et al. Prevalence, Risk Factors, and Clinical Characteristics of Lipodystrophy in Insulin-Treated Patients with Diabetes: An Old Problem in a New Era of Modern Insulin. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity*. 2020;13:4609-4620.
 145. L H. Insulin absorption from lipodystrophic areas: a (neglected) source of trouble for insulin therapy? *T. J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(3):750-753.
 146. Singha A, Bhattacharjee R, Dalal BS, Biswas D, Choudhuri S, Chowdhury S. Associations of insulin-induced lipodystrophy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes mellitus using recombinant human insulin: a cross-sectional study. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*. 2021;34(4):503-508.
 147. Gentile S, Strollo F, Ceriello A, Group A-OITS. Lipodystrophy in Insulin-Treated Subjects and Other Injection-Site Skin Reactions: Are We Sure Everything is Clear? *Diabetes Ther*. 2016;7(3):401-409.
 148. Lima AL, Illing T, Schliemann S, Elsner P. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus: A Review. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2017;18(4):541-553.
 149. Blanco M, Hernandez MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab*. 2013;39(5):445-453.
 150. Famulla S, Hovelmann U, Fischer A, et al. Insulin Injection Into Lipohypertrophic Tissue: Blunted and More Variable Insulin Absorption and Action and Impaired Postprandial Glucose Control. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1486-1492.
 151. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, et al. New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes & Metabolism*. 2010;36:S3-S18.
 152. Hirsch L, Byron K, Gibney M. Intramuscular risk at insulin injection sites—measurement of the distance from skin to muscle and rationale for shorter-length needles for subcutaneous insulin therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(12):867-873.
 153. Bergenstal RM, Strock ES, Peremislov D, Gibney MA, Parvu V, Hirsch LJ. Safety and efficacy of insulin therapy delivered via a 4mm pen needle in obese patients with diabetes. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(3):329-338.
 154. Bertuzzi F, Meneghini E, Bruschi E, Luzi L, Nichelatti M, Epis O. Ultrasound characterization of insulin induced lipohypertrophy in type 1 diabetes mellitus. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2017;40(10):1107-1113.
 155. Hambridge K. The management of lipohypertrophy in diabetes care. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*. 2007;16(9):520-524.
 156. Lopez X, Castells M, Ricker A, Velazquez EF, Mun E, Goldfine AB. Human insulin analog-induced lipotrophy. *Diabetes Care*. 2008;31(3):442-444.
 157. Phua EJ, Lopez X, Ramus J, Goldfine AB. Cromolyn sodium for insulin-induced lipotrophy: old drug, new use. *Diabetes Care*. 2013;36(12):e204-205.
 158. Holstein A, Stege H, Kovacs P. Lipotrophy associated with the use of insulin analogues: a new case associated with the use of insulin glargine and review of the literature. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9(2):225-231.
 159. Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(10):661-667.
 160. Radermecker RP, Pierard GE, Scheen AJ. Lipodystrophy reactions to insulin: effects of continuous insulin infusion and new insulin analogs. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2007;8(1):21-28.
 161. Babiker A, Datta V. Lipotrophy with insulin analogues in type I diabetes. *Arch Dis Child*. 2011;96(1):101-102.
 162. Chantelau EA, Praetor R, Praetor J, Poll LW. Relapsing insulin-induced lipotrophy, cured by prolonged low-dose oral prednisone: a case report. *Diabetology & Metabolic syndrome*. 2011;3(1):33.
 163. Ramos AJ, Farias MA. Human insulin-induced lipotrophy: a successful treatment with glucocorticoid. *Diabetes Care*. 2006;29(4):926-927.
 164. Kumar O, Miller L, Mehtalia S. Use of dexamethasone in treatment of insulin lipotrophy. *Diabetes*. 1977;26(4):296-299.
 165. Whitley TH, Lawrence PA, Smith CL. Amelioration of insulin lipotrophy by dexamethasone injection. *Jama*. 1976;235(8):839-840.
 166. Association AD. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care*. 2021;44:85-99.
 167. Rachmiel M, Landau Z, Boaz M, et al. The use of continuous glucose monitoring systems in a pediatric population with type 1 diabetes mellitus in real-life settings: the AWeSoMe Study Group experience. *Acta Diabetologica*. 2015;52(2):323-329.
 168. Hoeks LB, Greven WL, de Valk HW. Real-time continuous glucose monitoring system for treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetic Medicine*. 2011;28(4):386-394.
 169. Maura N, Beck R, Xing D, et al. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 years. *Diabetes Care*. 2012;35(2):204-210.
 170. Asarani NAM, Reynolds AN, Boucher SE, de Bock M, Wheeler BJ. Cutaneous Complications With Continuous or Flash Glucose Monitoring Use: Systematic Review of Trials and Observational Studies. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(2):328-337.
 171. Burgmann J, Biester T, Grothaus J, Kordonouri O, Ott H. Pediatric diabetes and skin disease (PeDiSkin): A cross-sectional study in 369 children, adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2020;21(8):1556-1565.
 172. Berg AK, Olsen BS, Thyssen JP, et al. High frequencies of dermatological complications in children using insulin pumps or sensors. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(4):733-740.
 173. Heinemann L, Kamann S. Adhesives Used for Diabetes Medical Devices:

- A Neglected Risk With Serious Consequences? *J Diabetes Sci Technol.* 2016;10(6):1211-1215.
174. Schwensen JF, Friis UF, Zachariae C, Johansen JD. Sensitization to cyanoacrylates caused by prolonged exposure to a glucose sensor set in a diabetic child. *Contact Dermatitis.* 2016;74(2):124-125.
 175. Hyry HSI, Liippo JP, Virtanen HM. Allergic contact dermatitis caused by glucose sensors in type 1 diabetes patients. *Contact Dermatitis.* 2019;81(3):161-166.
 176. Mowitz M, Herman A, Baeck M, et al. N,N-dimethylacrylamide-A new sensitizer in the FreeStyle Libre glucose sensor. *Contact Dermatitis.* 2019;81(1):27-31.
 177. Herman A, de Montjoye L, Marot L, Baeck M. Induction of leukoderma following allergic contact dermatitis to FreeStyle Libre. *Contact Dermatitis.* 2019;81(6):456-458.
 178. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Cutaneous adverse events related to FreeStyle Libre device - Authors' reply. *Lancet.* 2017;389(10077):1396-1397.
 179. Herman A, Uter W, Rustemeyer T, et al. Position statement: The need for EU legislation to require disclosure and labelling of the composition of medical devices. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(7):1444-1448.
 180. Conwell LS, Pope E, Artiles AM, Mohanta A, Daneman A, Daneman D. Dermatological complications of continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents. *The Journal of Pediatrics.* 2008;152(5):622-628.
 181. DeSalvo DJ, Maahs DM, Messer L, et al. Effect of lipohypertrophy on accuracy of continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(10):e166-167.
 182. McNichol L, Lund C, Rosen T, Gray M. Medical adhesives and patient safety: state of the science: consensus statements for the assessment, prevention, and treatment of adhesive-related skin injuries. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2013;40(4):365-380; quiz E361-362.
 183. Paret M, Barash G, Rachmiel M. "Out of the box" solution for skin problems due to glucose-monitoring technology in youth with type 1 diabetes: real-life experience with fluticasone spray. *Acta Diabetologica.* 2020;57(4):419-424.
 184. Messer LH, Berget C, Beatson C, Polsky S, Forlenza GP. Preserving Skin Integrity with Chronic Device Use in Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(S2):S254-S264.
 185. Sawalha N, Geddie H. Insulin Edema Associated With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes and High Glycated Hemoglobin: A Case and Review of the Pediatric Literature. *Can J Diabetes.* 2021;45(6):571-574.
 186. Chelliah A, Burge MR. Insulin edema in the twenty-first century: review of the existing literature. *J Investig Med.* 2004;52(2):104-108.
 187. Mamoulakis D, Bitsori M, Galanakis E, Raissaki M, Kalmanti M. Insulin-induced oedema in children and adolescents. *Journal of Paediatrics and Child Health.* 2006;42(10):655-657.
 188. Evans DJ, Pritchard-Jones K, Trotman-Dickenson B. Insulin oedema. *Postgrad Med J.* 1986;62(729):665-668.
 189. Ehrlich S, Querfeld U, Pfeiffer E. Refeeding oedema : an important complication in the treatment of anorexia nervosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2006;15(4):241-243.
 190. Bas VN, Cetinkaya S, Agladioglu SY, et al. Insulin oedema in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology.* 2010;2(1):46-48.
 191. Lee P, Kinsella J, Borkman M, Carter J. Bilateral pleural effusions, ascites, and facial and peripheral oedema in a 19-year-old woman 2 weeks following commencement of insulin lispro and detemir--an unusual presentation of insulin oedema. *Diabetic Medicine.* 2007;24(11):1282-1285.
 192. Hopkins DF, Cotton SJ, Williams G. Effective treatment of insulin-induced edema using ephedrine. *Diabetes Care.* 1993;16(7):1026-1028.
 193. Wong M, Balakrishnan T. Anasarca in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes: Review of the Pathophysiology of Insulin Edema. *Cureus.* 2020;12(3):e7234.
 194. Rothacker KM, Kaye J. Insulin oedema and treatment-induced neuropathy occurring in a 20-year-old patient with Type 1 diabetes commenced on an insulin pump. *Diabetic Medicine.* 2014;31(1):e6-e10.
 195. Sibbald C, Reid S, Alavi A. Necrobiosis Lipoidica. *Dermatol Clin.* 2015;33(3):343-360.
 196. Uva L, Freitas J, Soares de Almeida L, et al. Squamous cell carcinoma arising in ulcerated necrobiosis lipoidica diabetorum. *International wound journal.* 2015;12(6):741-743.
 197. Ahmed I, Goldstein B. Diabetes mellitus. *Clin Dermatol.* 2006;24(4):237-246.
 198. Erfurt-Berge C, Seitz AT, Rehse C, Wollina U, Schwede K, Renner R. Update on clinical and laboratory features in necrobiosis lipoidica: a retrospective multicentre study of 52 patients. *Eur J Dermatol.* 2012;22(6):770-775.
 199. Bello YM, Phillips TJ. Necrobiosis lipoidica. Indolent plaques may signal diabetes. *Postgraduate medicine.* 2001;109(3):93-94.
 200. O'Toole EA, Kennedy U, Nolan JJ, Young MM, Rogers S, Barnes L. Necrobiosis lipoidica: only a minority of patients have diabetes mellitus. *The British journal of dermatology.* 1999;140(2):283-286.
 201. De Silva BD, Schofield OM, Walker JD. The prevalence of necrobiosis lipoidica diabetorum in children with type 1 diabetes. *The British journal of dermatology.* 1999;141(3):593-594.
 202. Hammami H, Youssef S, Jaber K, Dhaoui MR, Doss N. Perforating necrobiosis lipoidica in a girl with type 1 diabetes mellitus: a new case reported. *Dermatology online journal.* 2008;14(7):11.
 203. Alkhatieb M, Mortada H. Truncal necrobiosis lipoidica diabetorum: A first case report. *Int J Surg Case Rep.* 2020;77:311-313.
 204. Cohen O, Yaniv R, Karasik A, Trau H. Necrobiosis lipoidica and diabetic control revisited. *Medical hypotheses.* 1996;46(4):348-350.
 205. Bonura C, Frontino G, Rigamonti A, et al. Necrobiosis Lipoidica Diabetorum: A pediatric case report. *Dermato-endocrinology.* 2014;6(1):e27790.
 206. Hammer E, Lienthal E, Hofer SE, Schulz S, Bollow E, Holl RW. Risk factors for necrobiosis lipoidica in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2017;34(1):86-92.
 207. Blevins M. Atypical Ulcerative Necrobiosis Lipoidica Diabetorum: A Case Study. *Int J Low Extrem Wounds.* 2021;1534734621999269.
 208. Basoulis D, Fragiadaki K, Tentolouris N, Sfikakis PP, Kokkinos A. Anti-TNF α treatment for recalcitrant ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum: A case report and review of the literature. *Metabolism.* 2016;65(4):569-573.
 209. Barbet-Massin MA, Rigalleau V, Blanco P, et al. Remission of necrobiosis lipoidica diabetorum with a JAK1/2 inhibitor: A case report. *Diabetes Metab.* 2021;47(4):101143.
 210. Van Hattem S, Bootsma AH, Thio HB. Skin manifestations of diabetes. *Cleve Clin J Med.* 2008;75(11):772-774.
 211. Ezzedine K, Sheth V, Rodrigues M, et al. Vitiligo is not a cosmetic disease. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5):883-885.
 212. Saleh HM, Abdel Fattah NS, Hamza HT. Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitiligo patients with and without autoimmune diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2013;29(1):34-40.
 213. Taieb A, Alomar A, Bohm M, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *The British journal of dermatology.* 2013;168(1):5-19.
 214. Duff M, Demidova O, Blackburn S, Shubrook J. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association.* 2015;33(1):40-48.
 215. Gerrits EG, Landman GW, Nijenhuis-Rosien L, Bilo HJ. Limited joint mobility syndrome in diabetes mellitus: A minireview. *World J Diabetes.* 2015;6(9):1108-1112.
 216. Silverstein JH, Gordon G, Pollock BH, Rosenbloom AL. Long-term glycemic control influences the onset of limited joint mobility in type 1 diabetes. *J Pediatr.* 1998;132(6):944-947.
 217. Arkkila PE, Kantola IM, Viikari JS. Limited joint mobility in type 1 diabetic patients: correlation to other diabetic complications. *J Intern Med.* 1994;236(2):215-223.
 218. Fitzgibbons PG, Weiss AP. Hand manifestations of diabetes mellitus. *J Hand Surg Am.* 2008;33(5):771-775.
 219. Francia P, Sorelli M, Piccini B, et al. Glycemic Control Maintained over Time and Joint Stiffness in Young Type 1 Patients: What Is the Mathematical Relationship? *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13(4):728-733.
 220. Labad J, Rozadilla A, Garcia-Sancho P, Nolla JM, Montanya E. Limited Joint Mobility Progression in Type 1 Diabetes: A 15-Year Follow-Up Study. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:1897058.
 221. Frost D, Beischer W. Limited joint mobility in type 1 diabetic patients: associations with microangiopathy and subclinical macroangiopathy are different in men and women. *Diabetes Care.* 2001;24(1):95-99.
 222. Abate M, Schiavone C, Pelotti P, Salini V. Limited joint mobility in diabetes and ageing: recent advances in pathogenesis and therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23(4):997-1003.

223. Lindsay JR, Kennedy L, Atkinson AB, et al. Reduced prevalence of limited joint mobility in type 1 diabetes in a U.K. clinic population over a 20-year period. *Diabetes Care*. 2005;28(3):658-661.
224. Weber DR, Haynes K, Leonard MB, Willi SM, Denburg MR. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span: a population-based cohort study using The Health Improvement Network (THIN). *Diabetes Care*. 2015;38(10):1913-1920.
225. Chen SC, Shepherd S, McMillan M, et al. Skeletal Fragility and Its Clinical Determinants in Children With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3585-3594.
226. Shah VN, Harrall KK, Shah CS, et al. Bone mineral density at femoral neck and lumbar spine in adults with type 1 diabetes: a meta-analysis and review of the literature. *Osteoporosis international* : 2017;28(9):2601-2610.
227. Shah VN, Carpenter RD, Ferguson VL, Schwartz AV. Bone health in type 1 diabetes. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2018;25(4):231-236.
228. Starup-Linde J, Hygum K, Harløf T, Langdahl B. Type 1 Diabetes and Bone Fragility: Links and Risks. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:2539-2547.
229. Costantini S, Conte C. Bone health in diabetes and prediabetes. *World J Diabetes*. 2019;10(8):421-445.
230. Eckert AJ, Semler O, Schnabel D, et al. Bone Fractures in Children and Young Adults With Type 1 Diabetes: Age Distribution, Fracture Location, and the Role of Glycemic Control. *J Bone Miner Res*. 2021;36(12):2371-2380.
231. Fuusager GB, Christesen HT, Milandt N, Schou AJ. Glycemic control and bone mineral density in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(5):629-636.
232. Joseph TV, Caksa S, Misra M, Mitchell DM. Hip Structural Analysis Reveals Impaired Hip Geometry in Girls With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):e4848-4856.
233. Kaur H, Joshee P, Franquemont S, et al. Bone mineral content and bone density is lower in adolescents with type 1 diabetes: A brief report from the RESISTANT and EMERALD studies. *Journal of diabetes and its complications*. 2018;32(10):931-933.
234. Madsen JOB, Herskin CW, Zerahn B, et al. Unaffected bone mineral density in Danish children and adolescents with type 1 diabetes. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2020;38(3):328-337.
235. Maratova K, Soucek O, Matyskova J, et al. Muscle functions and bone strength are impaired in adolescents with type 1 diabetes. *Bone*. 2018;106:22-27.
236. Jaworski M, Wierzbicka E, Pludowski P, Szalecki M. Forearm bone density, cross-sectional size and muscle cross-sectional area in adolescents with diabetes mellitus type 1 assessed by peripheral quantitative computed tomography. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2019;19(4):435-447.
237. Mitchell DM, Caksa S, Joseph T, Bouxsein ML, Misra M. Elevated HbA1c Is Associated with Altered Cortical and Trabecular Microarchitecture in Girls with Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):e1648-1656.
238. Almutlaq N, Neyman A, DiMeglio LA. Are diabetes microvascular complications risk factors for fragility fracture? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021 Aug 1;28(4):354-359
239. Slavcheva-Prodanova O, Konstantinova M, Tsakova A, Savova R, Archinkova M. Bone Health Index and bone turnover in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus and poor metabolic control. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(1):88-97.
240. Franceschi R, Longhi S, Cauvin V, et al. Bone Geometry, Quality, and Bone Markers in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Calcified tissue international*. 2018;102(6):657-665.
241. Weber DR, Gordon RJ, Kelley JC, et al. Poor Glycemic Control Is Associated With Impaired Bone Accrual in the Year Following a Diagnosis of Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4511-4520.
242. Wierzbicka E, Swiercz A, Pludowski P, Jaworski M, Szalecki M. Skeletal Status, Body Composition, and Glycaemic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes research*. 2018;2018:8121634.
243. Loxton P, Narayan K, Munns CF, Craig ME. Bone Mineral Density and Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2021;44(8):1898-1905.
244. Zhu Q, Xu J, Zhou M, Lian X, Xu J, Shi J. Association between type 1 diabetes mellitus and reduced bone mineral density in children: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2021;32(6):1143-1152.
245. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, et al. Abnormal Cortical and Trabecular Bone in Youth With Type 1 Diabetes and Celiac Disease. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1489-1495.
246. Madsen JOB, Jørgensen NR, Pociot F, Johannesen J. Bone turnover markers in children and adolescents with type 1 diabetes-A systematic review. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(5):510-522.
247. Szymańska M, Michałus I, Kaszkowiak M, et al. Metabolic bone markers can be related to preserved insulin secretion in children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism*. 2020;26(1):10-16.
248. Madsen JOB, Herskin CW, Zerahn B, et al. Bone turnover markers during the remission phase in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(2):366-376.
249. Karalazou P, Ntelios D, Chatzopoulou F, et al. OPG/RANK/RANKL signaling axis in patients with type I diabetes: Associations with parathormone and vitamin D. *Italian journal of pediatrics*. 2019;45(1):161.
250. Madsen JOB, Herskin CW, Zerahn B, et al. Decreased markers of bone turnover in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(3):505-514.
251. Gil-Díaz MC, Raynor J, O'Brien KO, Schwartz GJ, Weber DR. Systematic review: associations of calcium intake, vitamin D intake, and physical activity with skeletal outcomes in people with Type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetologica*. 2019;56(10):1091-1102.
252. Lifshitz F, Casavalle PL, Bordoni N, Rodriguez PN, Friedman SM. Oral Health in Children with Obesity or Diabetes Mellitus. *Pediatric endocrinology reviews : PER*. 2016;14(2):159-167.
253. Merchant AT, Oranbandid S, Jethwani M, et al. Oral care practices and A1c among youth with type 1 and type 2 diabetes. *J Periodontol*. 2012;83(7):856-863.
254. Carneiro VL, Fraiz FC, Ferreira Fde M, Pintarelli TP, Oliveira AC, Boguszewski MC. The influence of glycemic control on the oral health of children and adolescents with diabetes mellitus type 1. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59(6):535-540.
255. Al-Khabbaz AK, Al-Shammari KF, Hasan A, Abdul-Rasoul M. Periodontal health of children with type 1 diabetes mellitus in Kuwait: a case-control study. *Med Princ Pract*. 2013;22(2):144-149.
256. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;137:231-241.
257. Demmer RT, Holtfreter B, Desvarieux M, et al. The influence of type 1 and type 2 diabetes on periodontal disease progression: prospective results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care*. 2012;35(10):2036-2042.