

ISPAD क्लिनिकल प्रैक्टिस सर्वसम्मति दिशानिर्देश 2022

टाइप 1 डायबिटीज़ वाले बच्चों और किशोरों में अन्य जटिलताएं और संबंधित स्थितियां

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

हितों के टकराव: लेखकों ने कोई संबंधित हितों का टकराव घोषित नहीं किया।

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

कीवर्ड्स: टाइप 1 डायबिटीज़, ऑटोइम्यून कोमोर्बिडिटीज़, वृद्धि और विकास, सीलिएक बीमारी थाइरॉइड, त्वचा विकार, अस्थि स्वास्थ्य

1 नया या अलग क्या है

- सीलिएक बीमारी (CD) की जांच और बायोप्सी से जुड़े सलाह में सीरोलॉजी-आधारित नई अनुशंसाएं शामिल हैं।
- त्वचा संबंधी समस्याओं पर विस्तृत खंड जिसमें निरंतर ग्लूकोज़ की निगरानी (CGM) और इंसुलिन पंप संबंधित त्वचा समस्याएं शामिल हैं।
- डायबिटीज़ टाइप 1 (T1D) वाले युवाओं में अस्थि स्वास्थ्य से संबंधित नवीनतम खंड, जिसमें युवाओं में अस्थि स्वास्थ्य में सुधार के लिए सामान्य सुझाव दिए गए हैं।

2 कार्यकारी सारांश और अनुशंसाएं

- T1D वाले बच्चों और किशोरों की नियमित रूप से एंथ्रोपोमेट्रिक मापन और शारीरिक विकास की निगरानी, विकास और बॉडी मास इंडेक्स (BMI) मानकों का उपयोग करना महत्वपूर्ण है। **E**
- डायबिटीज़ टाइप 1 वाले नए मरीजों के लिए, जब व्यक्ति चिकित्सकीय रूप से स्थिर हो जाता है, तब TSH, एंटी-थाइरॉइड पेरोक्सिडेज़ एंटीबॉडी और

एंटी-थायरोग्लोबुलिन एंटीबॉडी के माप से थाइरॉइड बीमारी की जांच की सिफारिश की जाती है। **B**

- इसके बाद, निदान के समय एंटीबॉडी के लिए पॉजिटिव होने वाले व्यक्तियों और ऑटोइम्यून थाइरॉइड बीमारी के पारिवारिक इतिहास वाले व्यक्तियों को हर साल और असंवेदनशील व्यक्तियों को हर दूसरे साल TSH की माप की जानी चाहिए। **E** थाइरॉइड बीमारी के नैदानिक संकेतों या लक्षणों, जैसे गॉइटर या विकारित विकास सहित मौजूदगी होने पर, TSH को जल्द से जल्द मापना चाहिए। **E**
- CD के अलग-अलग नैदानिक संकेत या लक्षण हो सकते हैं। यह पाचन तंत्र (दस्त, मतली, पेट दर्द), एक्सट्राइंटेस्टाइनल (अनुपचारित वजन कमी, लोहे की कमी का एनीमिया, अस्थि खनिजीकरण में कमी, अप्थायस स्टोमेटाइटिस) या डायबिटीज़ संबंधित (अनुपचारित हाइपोग्लाइसीमिया) हो सकते हैं। लक्षणों के आधार पर सक्रिय मामलों की खोज की प्रक्रिया चुनौतीपूर्ण हो सकती है, क्योंकि CD, डायबिटीज़ टाइप 1 वाले बच्चों और युवाओं में अक्सर अलाक्षणिक होती है। **B**
- डायबिटीज़ निदान के प्रारंभिक वर्ष के दौरान और 2 से 5 वर्षों के अंतराल पर CD की जांच की सिफारिश की जाती है। **C** यदि नैदानिक स्थिति संदेह सहित संबंधित CD की संभावना दर्शाती है या बच्चे में CD वाले पहली श्रेणी से संबंधित हों, तो अधिक आकलन

- की आवश्यकता हो सकती है। CD के नैदानिक संकेतों और लक्षणों या अन्य कारणों के लिए रक्त परीक्षण की उपलब्धता, डायबिटीज़ के निदान के समय CD की जांच की आवश्यकता हो सकती है, लेकिन अनुपस्थित लक्षणों के मामलों में नए शुरुआती डायबिटीज़ के साथ ही साथ CD को प्रबंधित कर रहे बच्चों और परिवारों के लिए संभावित चुनौतियों की विवेचना करनी चाहिए और निर्णय लेना चाहिए कि निर्णायक अवधि के बाद जांच करें। **E**
- T1D वाले व्यक्तियों में CD को हटाने के लिए मानव ल्यूकोसाइट एंटीजन (HLA)-DQ2 और DQ8 का मापन बहुत कम मददगार होता है और स्क्रीनिंग टेस्ट के रूप में सिफारिश नहीं की जाती। **B**
 - CD की जांच के समय IgA की कमी की जांच कराई जानी चाहिए। डायबिटीज़ वाले व्यक्ति में तथ्यात्मक जांच (निम्न कुल IgA सांद्रता) से IgA की कमी की पुष्टि होती है, उनमें CD की जांच IgG-आधारित विशिष्ट एंटीबॉडी टेस्ट (टिशू ट्रांसग्लूटामिनेज़ (TTG-IgG) या एंटीमिसियल एंटीबॉडी (EmA-IgG) या दोनों) को इस्तेमाल करके जांच करनी चाहिए। **B**
- डायबिटीज़ वाले सभी IgA की कमी वाले व्यक्ति IgG-आधारित सीरोलॉजिकल टेस्ट के लिए पॉजिटिव हैं, उन्हें बायोप्सी के लिए बाल रोग गैस्ट्रोइंटेरोलॉजिस्ट के पास भेजा जाना चाहिए। **C**
- सामान्य IgA स्तर वाले बच्चों में, TTG-IgA की प्रारंभिक जांच परीक्षण के रूप में उपयोग, TTG-IgA परख की ऊपरी सीमा से ≥ 10 गुना अधिक स्तर के साथ एक दूसरे रक्त के नमूने में सकारात्मक EmA-IgA की पुष्टि के साथ युक्त आहार पर लस का उपयोग CD के निदान के लिए किया जा सकता है, जैसा कि हाल के यूरोपीय दिशा-निर्देशों द्वारा सुझाया गया है। कैलिब्रेटर वक्र-आधारित गणना के साथ केवल एंटीबॉडी परीक्षण और उनकी माप सीमा के भीतर TTG-IgA ≥ 10 गुना ऊपरी सीमा मान का उपयोग किया जाना चाहिए। यह माना जाता है कि इस दृष्टिकोण को अंतरराष्ट्रीय स्तर पर देखभाल के मानक के रूप में सार्वभौमिक रूप से नहीं अपनाया गया है। **E**
 - लक्षणसूचक बच्चे में, लक्षणों के समाधान के साथ ग्लूटेन-मुक्त आहार की शुरुआत के साथ मामले के आधार पर पीडियाट्रिक गैस्ट्रोइंटेरोलॉजिस्ट और बच्चे और परिवार के सलाह के साथ एक बायोप्सी-स्पेयरिंग तरीके पर मामले के आधार पर विचार किया जा सकता है। **E**
 - लक्षणसूचक बच्चे में, बायोप्सी-स्पेयरिंग वाले तरीके के लिए साक्ष्य सीमित है और हाल के यूरोपीय दिशा-निर्देशों के मुताबिक इस पर विचार नहीं किया गया था। जो व्यक्ति CD और डायबिटीज़ दोनों होने के बावजूद, लक्षणों के बिना ग्लूटेन-मुक्त आहार पर अपने पूरे जीवन के लिए वचनबद्ध है, उनके लिए यह एक महत्वपूर्ण विचार है और पाचनतंत्र के बीमारी की पुष्टि के लिए डुओडीनल बायोप्सी करवाने का निर्णय भी माता-पिता और बच्चे से चर्चा करने के बाद लिया जाना चाहिए। **E**
 - CD के निदान की पुष्टि के बाद, उन्हें ग्लूटेन-मुक्त आहार (GFD) की जानकारी वाले एक अनुभवी पीडियाट्रिक डाइटिशियन से शैक्षणिक सहयोग प्राप्त करना चाहिए, और डायबिटीज़ वाले व्यक्ति और उनकी डायबिटीज़ देखभाल टीम दोनों को सतर्क रहना चाहिए, क्योंकि GFD के संक्रमण के दौरान इंसुलिन आवश्यकताएं बदल सकती हैं। **E**
 - CD वाले बच्चों को थाइरॉइड फ़ंक्शन की वार्षिक जांच और हड्डियों के स्वास्थ्य को अनुकूलित करने के लिए विटामिन D की निगरानी करनी चाहिए। **E**
- डायबिटीज़ देखभाल प्रदाताओं को एडिसन बीमारी, ऑटोइम्यून गैस्ट्रिटिस, किशोर इडियोपैथिक गठिया (JIA), अन्य गैस्ट्रोइंटेस्टाइनल बीमारी (जैसे

- क्रोहन बीमारी, अल्सरटिव कोलाइटिस, ऑटोइम्यून हेपेटाइटिस) सहित T1D वाले बच्चों और किशोरों में अन्य ऑटोइम्यून बीमारियों के लक्षणों और संकेतों के प्रति सतर्क रहना चाहिए। हालांकि ये बहुत दुर्लभ हैं। **E**
- T1D और अधिवृक्क बीमारी वाले व्यक्तियों में मृत्यु दर का खतरा ज़्यादा हो सकता है, इसलिए इन व्यक्तियों को अधिक सतर्कता की आवश्यकता होती है, ताकि उनकी अवधारणात्मक परिणामों को अधिकतम बनाया जा सके, हाइपोग्लाइसीमिया और डायबिटिक कीटोसिस को कम किया जा सके और एंटेनल क्राइसिस से बचा जा सके। **E**
- त्वचा और जोड़ों में होने वाले बदलावों के लिए नियमित नैदानिक जांच की जानी चाहिए। प्रयोगशाला या रेडियोलॉजिकल विधियों द्वारा नियमित जांच की सिफारिश नहीं की जाती। **E**
- उचित इंजेक्शन तकनीक के बारे में शिक्षा, हर बार अलग-अलग स्थानों पर इंजेक्शन लगाना और सुइयों का पुनः उपयोग न करना सबसे अच्छी रणनीतियों में से हैं, जिससे लिपोहाइपरट्रॉफी (LH) और लिपोआट्रॉफी (LA) से बचने में मदद मिलती है। **E**
- LH और LA के लिए हर क्लिनिक विजिट में नियमित रूप से मूल्यांकन किया जाना चाहिए, क्योंकि वे ग्लूकोज़ परिवर्तनशीलता के संभावित कारण हो सकते हैं। **C**
 - इंसुलिन पंप और/या CGM का उपयोग करने वाले बच्चों और किशोरों में त्वचा में जलन के लिए नियमित रूप से नैदानिक परीक्षण किया जाना चाहिए। पंप और सेंसर प्रवेशन की जगहों को बदलने की सलाह दी जाती है। **E**
 - विटामिन D की कमी की जांच, विशेष रूप से उच्च जोखिम वाले समूहों (CD, गहरे रंग की त्वचा रंजकता) में T1D वाले युवाओं पर विचार किया जाना चाहिए और उचित दिशा-निर्देशों का उपयोग करके उपचार किया जाना चाहिए। **E**
 - विकृत अस्थि स्वास्थ्य, T1D की उभरती हुई दीर्घकालिक जटिलता है। डायबिटीज़ वाले व्यक्तियों को कैल्शियम और विटामिन D के सेवन को अनुकूलित करने, धूम्रपान से बचने और नियमित वजन बढ़ाने वाले व्यायाम करने की सलाह दी जानी चाहिए। चिकित्सकीय सह-रुग्णता, जैसे CD या पूर्व ऑस्टियोपोरोसिस के परिवार के इतिहास वाले बच्चों में हड्डियों के स्वास्थ्य का व्यक्तिगत मूल्यांकन किया जा सकता है। **E**

3. विकास, वज़न बढ़ना और युवावस्था का विकास

एंथ्रोपोमेट्रिक माप और शारीरिक विकास की निगरानी, आयु-उपयुक्त मानकों का उपयोग करते हुए और मध्य-मातृ ऊंचाई को ध्यान में रखते हुए, डायबिटीज़ वाले बच्चों और युवाओं की देखभाल का एक महत्वपूर्ण घटक है।

यह देखा गया है कि T1D वाले लोगों के शरीर का आकार बड़ा होता है और अधिक तेज़ी से विकसित होते हैं, जिसमें ऊंचाई का वेग अधिक होता है।¹⁻⁵ इसका विशिष्ट तंत्र और यह कि क्या यह बढ़ी हुई ऊंचाई बनी रहती है, यह स्पष्ट नहीं है;^{6,7} हालांकि, उन बच्चों में कुछ कारक हो सकते हैं, जो ऑटोएंटीबॉडी पॉजिटिव हैं, स्थायी बढ़ी हुई BMI T1D की प्रगति के एक बढ़े हुए जोखिम के साथ जुड़ी होती है और उच्च BMI को इस्लेट ऑटोइम्यूनटी और निम्नतम T1D^{8,9}; विकास के जोखिम कारक के रूप में पहचाना गया है; हालांकि सभी रिपोर्ट इसकी पुष्टि नहीं करते हैं।¹⁰

बच्चों में उपयुक्त ग्लाइसीमिक प्रबंधन न होने से उनकी ऊंचाई वेग में कमी होने के काफी सारे साक्ष्य हैं, जबकि बेहतर प्रबंधित बच्चे सामान्य विकास दरें बनाए रखते हैं।¹¹ इंसुलिन विकास हार्मोन (GH) और इंसुलिन जैसे विकास हार्मोन फैक्टर-1 (IGF-1) एक्सिस का मुख्य नियंत्रक है; सामान्यतया इंसुलिन उत्पादन और सामान्य पोर्टल इंसुलिन घटकों की ज़रूरत पड़ती है ताकि IGF-1

और इंसुलिन जैसे विकास हार्मोन बाइंडिंग प्रोटीनों के सीरम कंसंट्रेशन को सामान्य बनाए रखा जा सके और विकास को बढ़ावा दिया जा सके।^{12,13} एक से अधिक दैनिक इंसुलिन इंजेक्शन विधियों, इंसुलिन एनालॉगों, और नई तकनीकों का उपयोग, जिसमें इंसुलिन पंप और CGM शामिल हैं, जिससे शारीरिक रूप से ज्यादा से ज्यादा इंसुलिन कंसंट्रेशन मिलता है, इसलिए GH/IGF-1 कंसंट्रेशन को सुधारते हुए ग्लाइसीमिक स्थिति के मुक्त ऊंचाई के परिणाम भी बेहतर होते हैं।¹² यौवन काल में उच्च HbA1c के नकारात्मक प्रभाव का महसूस होना बढ़ जाता है। यह युवाओं में शारीरिक रूप से इंसुलिन प्रतिरोध के समय होता है।¹⁴ रिपोर्ट से पता चलता है कि जिन युवाओं में, विशेष रूप से किशोरावस्था के दौरान एल्ब्यूमिन्यूरिया विकसित होता है, उनमें युवावस्था के दौरान विकास में काफी कमी भी दर्ज की गई है।¹⁵ अधिकांश युवाओं में, T1D वाले आधुनिक डायबिटीज़ प्रबंधन, जैसे इंसुलिन पंप या > 3 इंजेक्शन दैनिक उपयोग से सामान्य वृद्धि से जुड़ा होता है।^{16,17} मॉरियाक सिंड्रोम, जो वृद्धि विफलता, ग्लाइकोजेनिक हेपेटोपैथी और स्टीटोसिस के साथ हेपेटोमेगाली और धीरे शुरू होने वाली यौन विकास का वर्णन करता है, लगाकर उच्च HbA1c वाले बच्चों में एक असामान्य जटिलता है; हालांकि, नए मामलों की रिपोर्ट जारी रहती है।^{18,19} इन मामलों में इंसुलिन कमी, CD और अन्य गैस्ट्रोइंटेस्टाइनल विकार को भी ध्यान में रखना चाहिए। हाल ही में, मॉरियाक सिंड्रोम के एक मामले में ग्लाइकोजन चयापचय (ग्लाइकोजन फॉस्फोराइलेस काइनेज़ के उत्प्रेरक सबयूनिट) में शामिल एक एंजाइम में उत्परिवर्तन की सूचना मिली थी, जिससे लीवर में ग्लाइकोजन का जमाव बढ़ गया था। अनुमानित मैकेनिज़म यह है कि यह म्यूटेंट एंजाइम हाइपरग्लाइसीमिया के साथ मिलकर सीधे ग्लाइकोजन फॉस्फोराइलेस गतिविधि को निषेधित करता है, जिससे इस सिंड्रोम में अधिकतम फ़ेनोटाइपिक विशेषताएं देखी जाती हैं।²⁰

जब बच्चे या किशोर T1D के प्रारंभिक निदान के बाद, वज़न फिर से बढ़ता है, तो अत्यधिक वज़न बढ़ना अत्यधिक बाह्य इंसुलिन से संबंधित उच्च ऊर्जा खपत से जुड़ा हो सकता है। खासकर लड़कियों में अत्यधिक वजन बढ़ना ज्यादातर यौवन के दौरान और उसके बाद होता है, साथ ही उनमें जिनकी डायबिटीज़ का निदान यौवन के दौरान हुआ था।²¹ ऐतिहासिक रूप से, डायबिटीज़ नियंत्रण और समस्याओं के ट्रायल और अन्य अध्ययनों के अनुसार, बार-बार होने वाले हाइपोग्लाइसीमिया के प्रभाव से संबंधित होने की संभावना से, गहन इंसुलिन थेरेपी: जो संभावित रूप से आवर्तक हाइपोग्लाइसीमिया के प्रभाव से संबंधित है।^{21,22} मोटापे से ग्रसित बच्चों और T1D वाले बच्चों में हृदय संबंधी जोखिम कारक (उच्च रक्तचाप, डिस्लिपिडेमिया और हृदय स्वतंत्र डिस्कंक्शन) की अधिक प्रवृत्ति होती है जो T1D वाले सामान्य वजन वाले बच्चों से अधिक होती है।^{23,24} कई अंतर्राष्ट्रीय रजिस्ट्री के हाल के डेटा से पता चलता है कि T1D वाले बच्चों और किशोरों में मोटापा और वजन की अधिकतम दरें पाई गई हैं। यह उनके डायबिटीज़ से प्रभावित न होने वाले साथियों की तुलना में अधिक हैं।

इसलिए, उम्र और लिंग के लिए BMI-चार्ट के आधार पर सावधानीपूर्वक निगरानी और वजन बढ़ाने के प्रबंधन पर मधुमेह की देखभाल पर ध्यान दिया जाना चाहिए, क्योंकि मोटापा एक संशोधनीय हृदय संबंधी जोखिम वाला कारक है।²⁵⁻²⁷ आयु, यौवन, इंसुलिन की आवश्यकता, चयापचय स्थिति और BMI के बीच एक जटिल संवेदनशीलता होती है।²⁸ इंसुलिन संवेदनशील एजेंट के सहायक थेरेपी का उपयोग, जैसे इंसुलिन के साथ मेटफ़ॉर्मिन का उपयोग, T1D से अधिक वजन बढ़ा चुके किशोरों में ग्लाइसीमिक नतीजों में सुधार नहीं करता; हालांकि, इससे इंसुलिन आवश्यकताओं और BMI कमी हो सकती है।²⁹

T1D वाली लड़कियों का वजन बढ़ने का खतरा बढ़ जाता है²¹ और चिकित्सकों को भी इस बात का ध्यान रखना चाहिए कि इन वजन के बदलावों का बाद में खाने के विकार के विकास के लिए मान्य खतरा होता है।³⁰⁻³² T1D वाली लड़कियों में वजन बढ़ने के साथ-साथ ओवेरियन हाइपरएंड्रोजेनिज़्म, हर्स्टिज़्म और पॉलीसिस्टिक ओवेरियन सिंड्रोम का खतरा भी होता है।^{33,34} हालिया अध्ययन के अनुसार, T1D और हाइपरएंड्रोजेनिज़्म से पीड़ित किशोरों में, मेटफ़ॉर्मिन उपचार प्लेसिबो की तुलना में सीरम एंड्रोजेन में अधिकतम मात्रा में कमी आई, लेकिन यह प्रतिक्रियात्मक तत्वों, जैसे हर्स्टिज़्म, ओवुलेशन और

ग्लाइसीमिक स्थिति पर असर नहीं डालता। फिर भी, केवल 9 महीनों की थेरेपी को आम तौर पर हर्स्टिज़्म अस्थायी होने के लिए पर्याप्त माना जाता है।^{35,36} आम तौर पर यौवन के दौरान इंसुलिन की अधिक मात्रा आवश्यक होती है और यह अहम होता है कि यौवन पूर्ण होने के बाद इंसुलिन प्रतिरोध को तब कम किया जाए, जब इंसुलिन प्रतिरोधिता कम हो गई हो।

यौवन की शुरुआत से पहले T1D के विकास होने वाले युवाओं में मासिक धर्म के विलंब और मासिक अनियमितताएं के साथ हाइपरएंड्रोजेनिज़्म का खतरा बढ़ जाता है, और कई अध्ययन इस विलंब को ग्लाइसीमिक प्रबंधन से अलग बताते हैं।³⁷⁻³⁹ हाल ही में किए गए एक अध्ययन से पता चलता है कि T1D वाली महिलाओं में मासिक धर्म में विलंब और पूर्व अनियमितताएं होती हैं जिससे T1D वाली महिलाओं में लंबे अंतिम गर्भावस्था अवधि का कम होने से प्रजनन स्वास्थ्य प्रभावित हो सकता है, जिसके लिए अतिरिक्त शोध की ज़रूरत है।⁴⁰

4. संबंधित स्वतंत्र विकार की स्थितियाँ

डायबिटीज़ टाइप 1 वाले बच्चों में सहयोगी ऑटोइम्यून बीमारियों का जोखिम बढ़ जाता है और चिकित्सकों को सामान्य सहयोगी ऑटोइम्यून बीमारियों से जुड़े लक्षण और जोखिम कारकों के प्रति अवगत होना चाहिए। डायबिटीज़ टाइप 1 वाले कई बच्चों और किशोरों की विशिष्ट ऊतक-विशिष्ट ऑटोएंटीबॉडीज (जैसे थायराइड, CD) की पता लगी होती है जो आइलेट ऑटोएंटीबॉडीज के अतिरिक्त होती हैं, और लगभग 25% डायबिटीज़ टाइप 1 वाले व्यक्तियों की दूसरी ऑटोइम्यून बीमारी का निदान किया जाता है।^{41,42-44} कोर्मांबिंड ऑटोइम्यून बीमारियां पुरुषों की तुलना में महिलाओं में अधिक होती हैं और उम्र के साथ वे बढ़ती जाती हैं।⁴¹ ऐसी स्थितियों में जहां प्रयोगशाला परीक्षण उपलब्ध नहीं है या निषेधात्मक है, चिकित्सक को रैखिक विकास और प्रासंगिक लक्षणों की सावधानीपूर्वक निगरानी पर भरोसा करना चाहिए। नियमित अंतराल पर सामान्य सहसंबद्ध स्थितियों (ऑटोइम्यून थायराइड बीमारी (AITD) और CD) के लिए स्क्रीनिंग शुरुआत करने से पहले उनकी पहचान और उपचार करने की अनुमति देती है, जो उपनैदानिक हो सकते हैं या निश्चित लक्षण वाले हो सकते हैं।

AITD, T1D में देखे गए सहायक ऑटोइम्यून की सबसे आम स्थिति है, जिसके बाद CD आता है।⁴¹ T1D से ग्रसित युवाओं में कम होने वाली अन्य ऑटोइम्यून कंडीशंस में प्राथमिक एंटेनल अपूर्णता, कोलेजन वस्कुलर रोग (जैसे रिमेटॉइड आर्थराइटिस, लूपस एरिथेमेटोसस, सोरायसिस, स्क्लेरोडर्मा), अन्य गैस्ट्रोइंटेस्टाइनल रोग (जैसे क्रोहन्स रोग, अल्सेरेटिव कोलाइटिस, ऑटोइम्यून हेपेटाइटिस, ऑटोइम्यून गैस्ट्रिटिस) और त्वचा रोग (जैसे विटिलिगो, स्क्लेरोडर्मा) शामिल हैं। बचपन और किशोरावस्था में T1D वाले कई स्क्लेरोसिस के अनिश्चित मामले रिपोर्ट किए गए हैं जिनका विस्तार से वर्णन नहीं किया जाएगा।^{45,46}

4.1 हाइपोथाइरोइडिज़्म/हैशिमोटो थायरॉइडाइटिस

थायरॉइड बीमारी T1D वाले बच्चों और वयस्कों में सामान्य आबादी के मुकाबले अधिक मात्रा में होती है। आम तौर पर बच्चों और किशोरों में AITD की घटना 0.3 से 1.1 प्रति 100 मरीज वर्ष के बीच होता है और प्रसार लगभग 3-8% T1D वाले बच्चों में पाई जाती है।^{47,48} AITD का प्रसार उम्र के साथ बढ़ता जाता है और लगभग 20% तक पहुंचता है; ज्यादातर को हाइपोथायरॉइडिज़्म होता है।⁴¹ T1D के निदान के तुरंत बाद, तकरीबन 29% व्यक्तियों में एंटी-थायरॉइड एंटीबॉडीज खोजे जा सकते हैं और ज्यादातर हाइपोथायरॉइडिज़्म के विकास के लिए ठोस भविष्यवाणी करते हैं।^{42,48,49} एंटी-थायरॉइड एंटीबॉडी लड़कियों में लड़कों के मुकाबले अधिक मात्रा में देखी जाती हैं और उम्र, डायबिटीज़ अवधि और प्यूबर्टल परिपक्वता से संबंधित होती हैं।⁵⁰ इसके अतिरिक्त, GAD (ग्लूटामिक एसिड डेकार्बोक्सिलेज़) और ZnT8 (ज़िंक ट्रांसपोर्ट-8) के आइलेट ऑटोएंटीबॉडी की उपस्थिति से थायरॉइड ऑटोइम्यूनिटी से सम्बद्धता देखी गई है।^{43,51} बच्चों की एंटी-थायरॉइड एंटीबॉडीज़ (एंटीथायरॉइड पेरोक्सिडेज़ और

एंटीथायरॉइडबुलिन) के लिए स्क्रीनिंग करना शायद मददगार हो सकता है कि हाइपोथायरॉइडिज़्म के विकास के लिए कौन से युवाओं पर अधिक सावधानीपूर्वक गौर किया।

हाइपोथायरॉइडिज़्म के नैदानिक लक्षण में दर्दरहित गॉइटर का होना, लघु वृद्धि, थकान, शीत असहिष्णुता, ब्रेडिकार्डिया और वजन बढ़ना शामिल है। हो सकता है कि ग्लाइसीमिक प्रबंधन में अहम असर न पड़े, लेकिन हाइपोग्लाइसीमिया को हाइपोथायरॉइडिज़्म से जोड़ा गया है।⁵²

ओवर्ट हाइपोथायरॉइडिज़्म का पुष्टिकरण निम्न मुक्त T4 स्तर कम होने और थाइरॉइड स्टिम्युलेटिंग हार्मोन (TSH) की आवृत्ति बढ़ने से किया जाता है। अहम बात यह है कि थाइरॉइड के प्रकार्य टेस्ट भ्रमात्मक हो सकते हैं (यूथाइरॉइड सिक विकार) अगर किसी व्यक्ति की डायबिटीज़ नियंत्रित नहीं होती है (जैसे डायबिटिक कीटोसिस के बाद) या उप-इष्टतम रक्त ग्लूकोज़ प्रबंधन है।^{53,54} थाइरॉइड ऑटोएंटीबॉडी सक्रिय होती है, लेकिन लक्षणहीन व्यक्तियों में, संतुलित (उपनैदानिक) थाइरॉइड असंतुलन भी देखा जा सकता है, जिसमें सामान्य मुक्त T4 और TSH स्तर थोड़े से बढ़े हुए होते हैं।

T1D में हाइपोथायरॉइडिज़्म के इलाज में सामान्य आबादी में इस्तेमाल किए जाने वाले तरीके के समान होते हैं और TSH स्तर को सामान्य बनाने के लिए मौखिक लेवोथाइरॉक्सीन (सिंथेटिक T4) के साथ प्रतिस्थापन पर आधारित होते हैं। यदि मौजूद हो, तो इससे गॉइटर का प्रतिगमन हो सकता है। TSH स्तर की नियमित मॉनिटरिंग के अलावा, उपचारित थाइरॉइड बीमारी के प्रबंधन में लेवोथाइरॉक्सीन खुराक बदलने के बाद थाइरॉइड के प्रकार्य परीक्षण का मापन भी शामिल होना चाहिए। हाइपोथायरॉइडिज़्म का उपचार न करना पूर्ण कोलेस्ट्रॉल, LDL कोलेस्ट्रॉल और ट्राइग्लिसराइड स्तर को बदतर कर सकता है, इसे अनदेखा नहीं किया जाना चाहिए।⁵⁵ बच्चों को भी साल भर के अंतराल पर उनकी थायरॉइड ग्रंथि को स्पर्श करके परीक्षण करना चाहिए, जिससे नोड्यूल या सिस्ट के विकास का पता लग सके और इसके लिए अधिक जांच की ज़रूरत पड़ेगी।

4.2 हाइपोथायरॉइडिज़्म

T1D से संबंधित थाइरॉइड में थाइरॉइड हाइपोथायरॉइडिज़्म हाइपोथायरॉइडिज़्म के मुकाबले कम होता है, लेकिन सामान्य आबादी में अधिक होता है। हाइपोथायरॉइडिज़्म की रिपोर्ट की गई व्यापकता 0.5% से 6% तक होती है, जिसमें बच्चों में सबसे अधिक दरें दर्ज की जाती हैं।^{41,48,56,57} हाइपोथायरॉइडिज़्म ग्रेव्स रोग या हैशिमोटो थायरॉइडाइटिस की हाइपरथाइरॉइड अवस्था के कारण हो सकता है, जिसे कभी-कभी हैशिमोटोकोसिस के नाम से भी जाना जाता है।

हाइपोथायरॉइडिज़्म में वजन कम होना, भूख बढ़ना, थकान तेज होना, कम्पन, अतिसक्रियता, ध्यान केंद्रित करने में मुश्किल होना, गरमी से असहिष्णुता और थाइरॉइड वृद्धि के लक्षण होते हैं। बालकों में आँखों से संबंधित लक्षण जैसे कि एक्सोपल्थोस और पलकों की झटकाव या तो हो सकती हैं या नहीं हो सकती हैं, लेकिन वे अक्सर वयस्कों से कम मध्यम होती हैं।⁵⁸ हाइपरथाइरॉइडिज़्म की पुष्टि थाइरॉइड हार्मोन के एक या अधिक मापदंडों (फ्री T4 और/या फ्री T3) के एक घंटे हुए TSH स्तर से की जाती है। ग्रेव्स बीमारी के मौजूद होने की पुष्टि TSH रिसेप्टर एंटीबॉडी की उपस्थिति द्वारा की जाती है।

हाइपोथायरॉइडिज़्म एंटी-थाइरॉइड दवा कार्बिमेज़ोल या मेथिमेज़ोल से इलाज किया जाता है; जो प्रोपिलथियोयूरेसिल उपचार के साथ लीवर की असफलता के बढ़े हुए खतरे की वजह से बच्चों के लिए अनुशंसित किया जाता है।⁵⁹ हाइपोथायरॉइडिज़्म के अधिकतम अवधि के दौरान त्वचा में खुजली, सिरदर्द, नोज़ ब्लीडिंग, जिम्मेदारी वाले इलाकों का विस्फोट और आँखों के निचले हिस्से के लाल होने जैसे बीमारियाँ भी हो सकती हैं। यदि डायबिटीज़ वाले लोग संक्रमण से बाहर नहीं निकलते हैं या एंटीथायरॉइड दवाओं से प्रबंधित नहीं किए जा सकते हैं, तो निर्णायक उपचार विकल्प थाइरॉइडेक्टॉमी या रेडियोएक्टिव आयोडिन के साथ अब्लेशन हो सकते हैं।⁶⁰

4.3 सीलिएक बीमारी

T1D के बच्चों और किशोरों में CD की प्रसिद्धि 1% से 16.4% तक होती है।⁶¹⁻⁶⁴ अंतर्राष्ट्रीय तुलना अध्ययन के अनुसार, जिसमें तीन महाद्वीपों में 53,000 बच्चों और किशोरों को शामिल किया गया था, T1D वालों में से जाँच से पुष्टि हुए CD प्रसार दर 3.5% बताई, जिसमें U.S में 1.9% से ऑस्ट्रेलिया में 7.7% तक रेट थे।⁶¹ हाल ही में SWEET रजिस्ट्री की एक रिपोर्ट से पता चला है कि औसत प्रसार 4.5% और दरें 1.9% से शुरू होकर ऑस्ट्रेलिया/न्यूजीलैंड में 6.9% तक है;⁶⁴ हालांकि, इन आंकड़ों अन्य क्लिनिक और जनसंख्या-आधारित अध्ययनों में CD की ऊँची दरों का पूर्ण प्रतिबिंब नहीं हो सकते, क्योंकि मध्य पूर्व और भारतीय उपमहाद्वीप में CD की उच्च दरें होने का पता चला है।^{65,66}

सीलिएक बीमारी का खतरा मध्य और स्वतंत्र रूप से डायबिटीज़ के निदान की उम्र से विपरीत होता है, जिसमें 5 वर्ष से पहले निदान किए गए डायबिटीज़ वालों में सबसे अधिक खतरा होता है।^{67,68,69,70} यह संबंध दोनों लिंगों में सामान्य होता है। CD की प्रवृत्ति डायबिटीज़ के लंबे समय तक बने रहने से बढ़ती है।⁶³

बड़ी मात्रा में CD के केस T1D डायग्नोसिस के बाद पहले साल में ही पता लगते हैं और T1D के युवाओं में T1D डायग्नोसिस 5-10 साल के अंदर CD विकास कर सकता है। हालांकि, इस बात को समझना ज़रूरी है कि CD का निदान वयस्कता में भी हो सकता है।^{64-66,71,72} जब रक्त परीक्षण के समय मापदंडों के साथ CD का मूल्यांकन करने के व्यावहारिक कारण हो सकते हैं, तथापि लक्षणहीन बच्चों के लिए CD स्क्रीनिंग का विचार प्रारंभिक निदान के बाद स्थगित किया जा सकता है, क्योंकि नई शुरुआत वाले डायबिटीज़ और CD दोनों को प्रबंधित करना बच्चों और उनके परिवारों पर कुछ ज़्यादा ही बोझ डाल सकता है।

CD अक्सर लक्षणहीन होती है; अर्थात् गैस्ट्रोइंटेस्टाइनल लक्षणों, खराब विकास और/या ग्लाइसीमिक स्थिति में गिरावट या हाइपोग्लाइसीमिया के साथ नहीं जुड़ा होता है।^{73,74-76,77} CD की उपस्थिति का मूल्यांकन किसी भी बच्चे में गैस्ट्रोइंटेस्टाइनल संकेतों या लक्षणों के साथ किया जाना चाहिए (जिनमें अव्यवस्थित या अंतरालवार दस्त और/या कब्ज, अव्यवस्थित पेट दर्द/फैलाव, उदर वायु, एनोरेक्सिया, पाचन संबंधी लक्षण शामिल हैं), एक्सट्राइंटेस्टाइनल लक्षण (जिनमें लोहे की कमी वाले एनीमिया, अज्ञात कारण से खराब विकास, वजन कमी, बार-बार मुँह के छाले और अस्थि मांसपेशियों की कमी शामिल हैं) या अज्ञात हाइपोग्लाइसीमिया होती है।⁶⁹ यह गौरतलब है कि टिशूट्रांसग्लुटामिनेज़ IgA (TTG-IgA) एंटीबॉडी टाइटर डायबिटीज़ के लोगों में जिगरी विकारों वालों में असंवेदनशील व्यक्तियों की तुलना में अधिक होते हैं।⁷⁸

CD की जांच IgA एंटीबॉडीज़ (TTG-IGA और/या EmA-IgA) की पहचान पर आधारित होती है। दोनों टेस्टों का संवेदनशीलता और विशिष्टता > 90% होती है।^{79,80} CD के निदान का मूल्यांकन करने के लिए सामान्य जनता से अनुकूलित TTG थ्रेशहोल्ड, T1D वाले असंवेदनशील व्यक्तियों में उपयोग के लिए उपयुक्त नहीं हो सकता। असंवेदनशील CD वाले व्यक्तियों में विनिर्माता की सिफारिशों से अधिक थ्रेशहोल्ड की रिपोर्ट की गई है।⁸⁰ नैदानिक उपयोग के लिए CD-विशिष्ट एंटीबॉडी परीक्षण परिणामों की रिपोर्ट करने वाली प्रयोगशालाओं को राष्ट्रीय या अंतर्राष्ट्रीय स्तर पर गुणवत्ता नियंत्रण कार्यक्रमों में लगातार भाग लेना चाहिए। HLA-DQ2 और HLA-DQ8 का पहली पंक्ति स्क्रीनिंग के रूप में उपयोग करने का दृष्टिकोण, क्योंकि दोनों हैप्लोटाइप नेगेटिव होने पर CD संभव है, इसकी सलाह नहीं दी जाती, क्योंकि इन जोखिम युक्त युग्म विकल्पी को धारण करने वाले डायबिटीज़ वाले व्यक्तियों का उच्च अनुपात होता है। इसलिए, इस जनसंख्या में CD की स्क्रीनिंग के लिए HLA का उपयोग न तो व्यावहारिक है और न ही लागत प्रभावी होता है।⁸¹⁻⁸⁵

IgA कमी, जो सामान्य आबादी में 1:500 होती है, डायबिटीज़ टाइप 1 वालों और CD वालों में अधिक होती है।⁸⁶ इसलिए, CD की जांच के समय IgA कमी की जांच भी की जानी चाहिए। यदि बच्चा IgA अपूर्ण है, तो जांच के लिए IgG-विशिष्ट प्रतिबंधक परीक्षण (TTG IgG, EmA IgG) का उपयोग किया जाना चाहिए। यह ज़रूरी है क्योंकि IgA अभाव वालों में CD सामान्य जनता से अधिक हो सकती है।⁸⁷ सभी डायबिटीज़ वाले व्यक्तियों में IgA की कमी होती है और IgG

आधारित रोगाणु जांच पर सकारात्मक होते हैं, उन्हें बायोप्सी के लिए बाल रोग विशेषज्ञ के पास भेजा जाना चाहिए।

जिन बच्चों में IgA स्तर सामान्य हों, उनमें नए यूरोपीय दिशा-निर्देशों के अनुसार शुरुआती स्क्रीनिंग टेस्ट के रूप में TTG-IgA का उपयोग करने का सुझाव दिया गया है। TTG-IgA ऐसे के ≥ 10 गुणा या उससे अधिक स्तर, दो विभिन्न ब्लड सैंपल्स में एमए-IgA ऐसे की पुष्टि के साथ, ग्लूटेन युक्त आहार लेते हुए CD का निदान करने के लिए उपयोग किया जा सकता है।⁸¹ उन एंटीबॉडी टेस्ट का ही उपयोग किया जाना चाहिए, जिनमें कैलिब्रेटर कर्व पर आधारित गणना हो और जिनकी मापने की श्रेणी में TTG-IgA ≥ 10 ULN मान हो। यह दृष्टिकोण वैश्विक रूप से मानक नहीं बनाया गया और अन्य मार्गदर्शिकाओं से असंगत है।⁸⁸

डायबिटीज़ वाले लोगों में पॉजिटिव TTG-IgA $< 10 \times$ ULN के साथ छोटी आंत की बायोप्सी की जानी चाहिए, जिसमें कम से कम 4 जीवाणुधारी दोड़ी से और कम से कम 1 बल्ब से⁸¹ जांच की जानी चाहिए, ताकि मार्श वर्गीकरण में उल्टी विलस अवसाद को साबित करके CD की निश्चित जांच की जा सके।⁸⁹ कुछ बायोप्सी सैंपल लेने चाहिए, क्योंकि CD अस्थायी बायोप्सी जाँच-परिणामों सहित आ सकता है, और गुटनली सैंपल में गैर-फोकल या "पैची" हिस्टोपैथोलॉजिकल लेशन बच्चों में 50% से अधिक और वयस्कों में तकरीबन 25% देखे गए हैं।^{90,91}

लक्षणसूचक बच्चे में, मामले के आधार पर पीडियाट्रिक गैस्ट्रोइंटेरोलॉजिस्ट और बच्चे और परिवार के सलाह के साथ एक बायोप्सी-स्पेरिंग तरीके पर मामले के आधार पर विचार किया जा सकता है। ग्लूटेन-मुक्त आहार (GFD) की शुरुआत और लक्षणों के समाधान से निदान का अप्रत्यक्ष साक्ष्य का काम करता है।

लक्षणसूचक बच्चे में, बायोप्सी-स्पेरिंग वाले तरीके के लिए साक्ष्य सीमित है और हाल के यूरोपीय दिशा-निर्देशों के मुताबिक इस पर विचार नहीं किया गया था। जो व्यक्ति CD और डायबिटीज़ दोनों होने के बावजूद, लक्षणों के बिना GFD पर अपने पूरे जीवन के लिए वचनबद्ध है, उनके लिए यह एक महत्वपूर्ण विचार है और पाचनतंत्र के बीमारी की पुष्टि के लिए डुओडीनल बायोप्सी करवाने का निर्णय माता-पिता और बच्चे से चर्चा करने के बाद लिया जाना चाहिए।

विश्व स्तर पर मानकीकरण की कमी, ऐसे प्रयोजनों के लिए जांच को विस्तार से लागू करने की चुनौतियाँ हैं। यह जांच में विभिन्नता, CD और डायबिटीज़ संबंधित कारकों के साथ संबंधित हैं।^{92,93} उदाहरण के लिए, जांच के समय TTG-IgA पॉजिटिविटी अस्थायी हो सकती है और CD एंटीबॉडी की स्वचालित सामान्यीकरण की कई रिपोर्टें हैं,^{94,95} जो सीरोलॉजिकल फ़ॉलो-अप (3-6 महीनों में) को जोर देते हुए तुरंत ड्यूडेनल बायोप्सी के लिए सहारा लेने की बजाय डायग्नोसिस की पुष्टि के लिए ड्यूडेनल बायोप्सी की आवश्यकता को विशेष रूप से डायबिटीज़ वाले लक्षणहीन व्यक्तियों में पुष्टि की ज़रूरत पड़ती है।⁹⁶

T1D और CD के साथ संयुक्त रूप से मौजूद बच्चों में कम HDL-कोलेस्ट्रॉल और बढ़ी हुई LDL-कोलेस्ट्रॉल, साथ ही अधिक संख्या में ऑटोइम्यून थाइरॉइड बीमारी, तंगदिली और खराब खाने के व्यवहारों का खतरा अधिक होता है। ये संबंध इस बात का संकेत देते हैं कि दोनों स्थितियों वाले बच्चों और किशोरों को अपनी सीरम लिपिड प्रोफाइल की नियमित मूल्यांकन, थाइरॉइड कार्य की वार्षिक जांच, और अवसाद और खाने के विकारों की नियमित जांच करवानी चाहिए।⁹⁷⁻⁹⁹

आम तौर पर GFD पर बाउल म्यूकोसा को सामान्य कर देता है, अक्सर एंटीबॉडीज़ के गायब हो जाने के साथ-साथ लिपिड प्रोफाइल की सामान्यता पर असर डालता है,^{100,101} लेकिन अनिवार्य रूप से शायद ग्लाइसीमिक प्रबंधन पर प्रभाव न डाले।^{69,75,102} रिपोर्ट के अनुसार, T1D और CD वाले युवाओं में GFD से अधिक ग्लाइसीमिक उतार-चढ़ाव और अपर्याप्त पोषण लेने से संबंधित होता है; इसलिए, नैदानिक प्रबंधन ग्लाइसीमिक विस्तारण और आहार गुणवत्ता से निपटना चाहिए और डायबिटीज़ वाले लोग और उनकी डायबिटीज़ देखभाल टीम को सतर्क रहना चाहिए, क्योंकि GFD में तंत्रिकाओं की आवश्यकताएं बदल सकती हैं।^{103,104} GFD के उद्देश्यों में पाचन विकार से होने वाली संभव

गैस्ट्रोइंटेस्टाइनल मेलानोमा के जोखिम को कम करना और ऑस्टियोपोरोसिस, आयरन की कमी और विकास असफलता जैसी उप-निरीक्षित मल अवशोषण के प्रभावों को कम करना शामिल है।^{69,105,106} T1D के संदर्भ में लंबे समय तक चलने वाली CD रेटिनोपैथी के बढ़ते जोखिम से जुड़ा हो सकता है¹⁰⁷ और GFD का पालन न करने वालों में एल्ब्यूमिन्यूरिया का जोखिम बढ़ जाता है।^{108,109} T1D के संगठित CD रखने वाले युवाओं में माइक्रोवस्कुलर और संभवतः मैक्रोवस्कुलर जटिलताओं के जोखिम में बढ़त की भी रिपोर्ट मिली है।¹¹⁰⁻¹¹²

खास तौर पर डायबिटीज़ के संदर्भ में बात करें, तो बच्चों और उनके परिवारों के लिए एक महत्वपूर्ण विचार GFD के संक्रमण के कारण जीवनशैली के प्रभाव से संबंधित है। CD वाले निदान किए गए बच्चों को GFD के बारे में जानकार एक अनुभवी बाल रोग विशेषज्ञ से शिक्षा और सहायता प्राप्त करनी चाहिए। डायबिटीज़ वाले युवाओं और परिवारों के लिए शैक्षणिक सामग्री उपलब्ध होनी चाहिए, जो घर, स्कूल और सामाजिक स्थितियों में खाद्य समस्याओं और GFD के संगठन के साथ अनुकूलन से संबंधित हों।¹¹³ GFD शिक्षण के लिए ऑनलाइन शिक्षा T1D और CD वाले परिवारों को सिखाने के लिए एक सहायक उपकरण है।¹¹⁴

अपूर्ण ग्लूटेन-मुक्त आहार का उपयोग कम करना जीवन की गुणवत्ता में कमी, बदतर ग्लाइसीमिक प्रबंधन और कम ऊंचाई SDS से संबंधित हो सकता है।^{101,115} T1D युवाओं में दोनों स्थितियों के साथ कम गुणवत्ता वाली रखरखाव से संबंधित कुछ महत्वपूर्ण कारक होते हैं, जैसे HbA1c और लक्षण।¹¹⁶

नए निदान किए गए CD वाले बच्चे के परिवार के सदस्यों की भी जांच की जानी चाहिए क्योंकि T1D वाले बच्चों के करीबी रिश्तेदारों में CD होने की संभावना अधिक होती है।⁹⁶

4.4 प्राथमिक एंटेनल नकारात्मकता (एडिसन्स बीमारी)

डायबिटीज़ टाइप 1 वाले लोगों में लगभग 2% लोगों में एंटी-एंटेनल ऑटोएंटीबॉडीज़ पाए जाते हैं।^{42,117,118} HLA DRB1*04-DQB1*0302 (प्राथमिकता से DRB1*0404) और DRB1*0301-DQB1*0201 हैप्लोटाइप से लोगों को अधिवृद्धि की जांच के लिए उच्च जोखिम माप लगाया जाता है,¹¹⁹ जबकि MHC (HLA) क्लास I चेन-रिलेटेड जीन A (MICA) पॉलिमॉर्फिज़्म 5.1 के होमोजाइगोट वालों को ओवर्ट एडिसन बीमारी में बढ़ते हुए सबसे ज़्यादा जोखिम माप लगाया जाता है।¹²⁰ T1D वाला व्यक्ति जिसमें DRB*0404 युग्म विकल्पी और 21-हाइड्रोक्सिलेज़ एंटीबॉडी होती है, उनमें एडिसन्स बीमारी के विकास का जोखिम 100 गुना होता है। एंटेनल इन्सुलिनसिंसेसी ऑटोइम्यून पॉलिग्लैंडुलर सिंड्रोम (APS-1 और APS-2) के हिस्से के रूप में डायबिटीज़ टाइप 1 के साथ जुड़ा हो सकता है।¹²¹ IPEX सिंड्रोम (इम्यूनोडेफिशिएंसी, पॉलीएंडोक्रिनोपैथी और एंटरोपैथी, एक्स-लिंकड) एक बहुत ही दुर्लभ मोनोजेनिक पॉलीएंडोक्राइन विकार है, जो प्रसवकालीन अवधि या नवजातावस्था में होता है और ऑटोइम्यून एंटरोपैथी के कारण डायबिटीज़ (कुल प्रवासितता 60% होती है) या क्रोनिक (दीर्घकालिक) डायरिया हो सकता है। अन्य लक्षण में एंजिमेटस डर्माइटिस, ऑटोइम्यून हाइपोथायरॉइडिज़्म, ऑटोइम्यून साइटोपीनिया, और ग्लोमेरुलोनेफ्राइटिस शामिल होते हैं, जो विकारजनक टी सेलों के विकास और कार्य के लिए एक ट्रांसक्रिप्शन फ़ैक्टर को एनकोड करता है, जिसे फ़ोर्कहेड बॉक्स P3 (FOX-P3) जीन कहते हैं।^{122,123}

एडिसन्स बीमारी में अक्सर हाइपोग्लाइसीमिया, इंसुलिन आवश्यकताओं में अस्पष्टीकृत कमी, त्वचा रंजकता में वृद्धि, सुस्ती, वजन घटना, हाइपोनेट्रिमिया और हायपरकलेमिया के साथ-साथ गंभीर या बार-बार होने वाले संक्रमणों के कारण पाए जाने वाले लक्षणों से संदेह शामिल हैं।¹²⁴ ACTH उत्तेजना परीक्षण और सकारात्मक एंटी-एंटेनल (21-हाइड्रॉक्सिलेज़) एंटीबॉडी के लिए कम सीरम कोर्टिसोल प्रत्युत्तर का प्रदर्शन करके निदान की पुष्टि की जाती है। उपचार अति-आवश्यक होता है और आजीवन चलता है, जिसमें ग्लूकोर्कोर्टिकॉइड और मिनरलोर्कोर्टिकॉइड (फ्लूडोर्कोर्टिसोन) प्रतिस्थापन शामिल है। जिन बच्चों में संज्ञाहीनता होती है और जिनके एंटेनल एंटीबॉडीज़ पॉजिटिव होते हैं, उनमें बढ़ते हुए प्लाज़्मा ACTH स्तर का मतलब है कि उनकी एंटेनल कोर्टेक्स असफल हो

रही है और प्राथमिक एंड्रनल अपचय के विकास की संभावना होती है। दीर्घकालिक डेटा से पता चलता है कि केवल डायबिटीज़ होने पर युवाओं में डायबिटीज़ और एंड्रनल रोग, दोनों होने पर मृत्यु का चार गुना अधिक खतरा होता है।¹²⁵ डायबिटीज़ वाले इन व्यक्तियों को डायबिटीज़ देखभाल के चुनौतियों को संतुलित करने, चयापचय परिणामों का अनुकूलन करने, हाइपोग्लाइसीमिया और डायबिटीज़ कीटोसिस के जोखिम को कम करने और उचित प्रबंधन और एंड्रनल विपदा की रोकथाम के लिए अतिरिक्त सतर्कता की आवश्यकता होती है।¹²⁶ शिक्षा, आपातकालीन कार्ड और डिब्बे में एंड्रनल क्राइसिस को रोकना महत्वपूर्ण होता है, साथ ही इंटरकरंट मेडिकल बीमारी, घाव, सर्जरी या छेदभेद जैसे संवेदनशील चिकित्सा के मामलों में ग्लूकोकोर्टिकोइड उपचार (स्ट्रेस डोज ग्लूकोकोर्टिकोइड्स) को समायोजित करने के माध्यम से एंड्रनल क्राइसिस को पहचानना और समय पर उपचार करना भी अति आवश्यक होता है।¹²⁶

4.5 ऑटोइम्यून गैस्ट्रिटिस

पेरिएटल सेल एंटीबॉडीज़ (PCA) ऑटोइम्यून गैस्ट्रिटिस के मुख्य इम्यूनोलॉजिकल मार्कर होते हैं और पेट की पेरिएटल सेलों के H⁺/K⁺ ATPase के विपरीत प्रतिक्रिया करते हैं।^{118,127} प्रोटॉन पंप को पुरानी क्षति के परिणामस्वरूप गैस्ट्रिक साव में कमी और आयरन के अवशोषण में कमी के कारण हाइपो- या एक्लोराहाइड्रिया, हाइपरगैस्ट्रीनीमिया और लोहे की कमी वाले एनीमिया हो सकते हैं।¹²⁸ PCA आंतरिक कारक उत्सर्जन को भी रोक सकते हैं, जिससे विटामिन B12 की कमी और असंगत रक्ताल्पता हो सकती है।¹²⁹ T1D पेरिएटल सेल एंटीबॉडी पॉजिटिविटी के बढ़ते खतरे से जुड़ा होता है,¹³⁰ बच्चों में प्रचलन दर 5.3% से 7.5% तक होती है।¹³¹⁻¹³³ डॉक्टरों को T1D वाले बच्चों और किशोरों में अस्पष्ट रक्ताल्पता (माइक्रोसाइटिक और मैक्रोसाइटिक दोनों) या पाचनत्र संकेतों के मामलों में PCA की संभावना के बारे में जागरूक होना चाहिए, लेकिन नियमित जांच की सिफारिश नहीं की जाती। डायबिटीज़ वाले युवाओं में पॉजिटिव PCA के साथ, ब्लड काउंट, आयरन की स्थिति और विटामिन B12 की स्थिति का मूल्यांकन किया जाना चाहिए। यदि पॉजिटिव PCA से ग्रसित डायबिटीज़ वाले व्यक्ति में जठरांत्र संबंधी लक्षण दिखाई देते हैं, तो गैस्ट्रोस्कोपी पर विचार किया जाना चाहिए।

4.6 T1D और सिस्टेमिक ऑटोइम्यून रोग

अंग-विशिष्ट ऑटोइम्यून बीमारियों के अलावा, अन्य गैर-अंग-विशिष्ट या सिस्टेमिक ऑटोइम्यून रोग, जैसे कि JIA, सजोग्रेन सिंड्रोम, सोरायसिस और सरकॉइडोसिस भी T1D वाले व्यक्तियों में विकसित हो सकते हैं।¹³⁴ T1D वाले बच्चों में, JIA सबसे अधिक एनाटॉमिक स्पष्टता वाली ऑटोइम्यून अवस्था होती है।¹³⁴ यह बीमारी लड़कियों को लड़कों की तुलना में दोगुना प्रभावित करता है। JIA और T1D के सामान्य आनुवंशिक पृष्ठभूमि के लिए बढ़ते साक्ष्य के अनुसार, T-कोशिका सक्रियण मार्ग को निषेध करने वाले एंजाइम को कोड करने वाले PTPN22 जीन में म्यूटेशन से जुड़ा है।¹³⁵ शोग्रेन सिंड्रोम एक सिस्टेमिक ऑटोइम्यून रोग है। यह अधिकतर अश्रु और लार से संबंधित ग्रंथियों पर असर डालता है। रोग का विस्तार अशुष्कता सिंड्रोम से एक्सोक्राइन ग्रंथियों के सिस्टेमिक रोग तक का होता है। शोग्रेन सिंड्रोम वाले व्यक्तियों में T1D के सिंगल मामलों की रिपोर्टें मौजूद हैं।¹³⁶

4.7 संयुक्त ऑटोइम्यून रोग: APS और APECED

विटिलाइगो और अन्य ऑटोइम्यून रोगों का सह-उपस्थित होने को APS के नाम से जाने जाने वाली एक इम्यून एंडोक्राइनोपैथी के डायग्नोस्टिक संवेदनशीलता को बढ़ाना चाहिए जो कम से कम दो एंडोक्राइन ग्रंथि की कमी की सह-अस्तित्व के संगत होती है।

APS-1, जिसे ऑटोइम्यून पॉलीएंडोक्राइनोपैथी-कैंडिडिआसिस-एक्टोडर्मल डिस्ट्रोफी (APECED) के नाम से भी जाना जाता है, एक दुर्लभ ऑटोसॉमल रिसेसिव रोग है जो अक्सर बचपन में होता है और जिसमें एंड्रनल इन्सफिशेंसी, क्रोनिक म्यूकोक्यूटेनियस कैंडिडिआसिस और

हाइपोपैराथायराइडिज़्म के विकास की विशेषताएं होती हैं। यह क्रोमोज़ोम 21q22.3 पर स्व-प्रतिरक्षित रेगुलेटर जीन (AIRE) में उत्परिवर्तन के कारण होता है।^{137,138} क्लिनिकल निदान को क्लासिक ट्रायड के कम से कम दो घटकों की उपस्थिति से परिभाषित किया गया है, जिसमें क्रोनिक म्यूकोक्यूटेनियस कैंडिडिआसिस, क्रोनिक हाइपोपैराथायराइडिज़्म और एंड्रनल इन्सफिशेंसी की विशेषताएं शामिल हैं। बीमारी के अन्य सामान्य लक्षण हाइपरगोनाडोट्रोपिक हाइपोगोनाडिज़्म, एलोपेशिया, विटिलाइगो, ऑटोइम्यून हेपेटाइटिस, T1D और गैस्ट्रोइंटेस्टाइनल डिस्फ़ंक्शन हैं।¹³⁹

APS-2 जो APS-1 से अधिक सामान्य होता है और आम तौर पर APS-1 से बाद में शुरू होता है, इसकी परिभाषा उस व्यक्ति में कम से कम तीन रोगों की एक संयोजन से होती है जो एक ही व्यक्ति में होते हैं: ऑटोइम्यून एंड्रनल इन्सफिशेंसी, T1D और ऑटोइम्यून थाइरॉइड रोग। APS-2 IgA कमी, ग्रेव्स रोग, प्राथमिक थाइरॉइड रोग, हाइपोगोनाडिज़्म, हाइपोपिट्यूटैरिज़्म, पार्किंसन्स रोग, मायास्थेनिया ग्रेविस, CD, विटिलिगो, एलोपेशिया, पर्निथियस एनीमिया और स्टिफ़-मैन सिंड्रोम के साथ जुड़ सकता है। APS-2 आम तौर पर कक्षा II HLA युग्म विकल्पी से जुड़ा होता है, विशेष रूप से DRB1 *0401 और DRB1 *0404 से।¹²² APS-1 में T1D का प्रसार 4% से 20% और APS-2 में 60% है।^{140,141} लगभग 3% से 8% व्यक्तियों में से जो डायबिटीज़ या ऑटोइम्यून थायराइड रोग से पीड़ित हैं, उनमें CD होती है।¹⁴² T1D और थाइरॉइड बीमारी से प्रभावित युवाओं में महिला-पुरुषों का अनुपात (6.4:1) डायबिटीज़ से प्रभावित युवाओं के लिए (1:1) से बहुत अधिक होता है।

5. T1D से संबंधित त्वचा संबंधी समस्याएं

5.1 डायबिटीज़ चिकित्सा से संबंधित त्वचा की समस्याएं और पुराने उपकरणों का उपयोग

5.1.1 इंसुलिन द्वारा उत्पन्न लिपोडिस्ट्रॉफी (लिपोहाइपरट्रॉफी और लिपोआट्रॉफी)

इंसुलिन द्वारा उत्पन्न लिपोडिस्ट्रॉफी डायबिटीज़ की देखभाल में एक महत्वपूर्ण जटिलता बनी हुई है। LH और LA उपचर्म इंसुलिन देने से होने वाली चर्मरोगीय समस्याओं की मान्यता पूरी हो गई है।¹⁴³ इन इंसुलिन संबंधित त्वचा समस्याओं को पहचानने और संवेदनशील होना चिकित्सकों के लिए महत्वपूर्ण है।¹⁴⁴

लिपोहाइपरट्रॉफी

LH इंसुलिन थेरेपी की एक आम समस्या है, जो अक्सर इंसुलिन इंजेक्शन के उपयोग किए जाने वाले स्थानों पर रसायन और विवर्तनशील ऊतकों में फ़ाइब्रस और अच्छी रक्तवाहिका रहित घावों के कारण सूजन और तनाव के लक्षण पाए जाते हैं।¹⁴⁵ हाल ही में हुए अध्ययन से पता चलता कि T1D में लिपोडिस्ट्रॉफी से जुड़े उच्च स्तर के प्रोइन्फ्लेमेट्री साइटोकाइन और एंटी-इंसुलिन एंटीबॉडी से संबंधित होते हैं।¹⁴⁶

उपचार तकनीक में कमी, इंजेक्शन की जगह बदलने में अपर्याप्तता, छोटी सी जगह में बार-बार इंजेक्शन देना और सुई का दोहराव या अधिक लंबी सुई का इस्तेमाल, जैसे कारकों से उत्पन्न अंगविकार इसकी वजह माने जाते हैं। इंसुलिन त्वचा पर सीधे एनाबॉलिक प्रभाव डालता है, जिससे वसा और प्रोटीन संश्लेषण होता है। यह LH के पैथोजेनेसिस में एक योगदान देने वाला कारक है।¹⁴⁷ लिपोहाइपरट्रॉफिक क्षेत्र अपेक्षाकृत दर्द रहित होते हैं, मधुमेह वाले युवा अक्सर एक नई, अधिक संवेदनशील साइट पर जाने के बजाय उसी क्षेत्र का उपयोग करना जारी रखते हैं। प्रारंभिक त्वचा परिवर्तन सूक्ष्म होते हैं और केवल त्वचा के मोटे होने के रूप में दिखाई देते हैं। इससे दृश्य जांच से आसानी से चूक हो सकती है और इंजेक्शन लगाने के लिए इस्तेमाल की गई जगहों में स्पंदनात्मक, लिपोमा-जैसी गांठों को समझने के लिए त्वचा को महसूस करना आवश्यक है।¹⁴⁸

LH के महत्वपूर्ण परिणामों में अपर्याप्त ग्लूकोज़ प्रबंधन और ग्लाइसीमिक वेरिबिलिटी शामिल हैं, जो डायबिटीज़ की समस्याओं के जोखिम को बढ़ा सकते

हैं।¹⁴⁹ इसके अतिरिक्त, लिपोहाइपरट्रॉफी घटकों के साथ संबंधित होती है जो 25% तक की इंसुलिन के अवशोषण की कमी के कारण अंतर्नालीय अंगों में शरीर के अंशों का उत्पादन बढ़ाती हैं जो अंतिम रूप से इंसुलिन के कामकाज को प्रभावित करते हैं।¹⁵⁰ एक अध्ययन के अनुसार, लिपोहाइपरट्रॉफी वाले डायबिटीज़ के रोगियों में लिपोहाइपरट्रॉफी से ग्रसित न होने वाले लोगों के मुकाबले अप्रत्याशित अस्पष्ट हाइपोग्लाइसीमिया का खतरा 7 गुना अधिक था।¹⁴⁴

LH को नियमित इंसुलिन इंजेक्शन तकनीक का पालन करके, जिसमें नियमित इंजेक्शन की जगह बदलने और इंसुलिन सुई को फिर से इस्तेमाल करना शामिल है, इन चीजों को सीमित करके रोका जा सकता है।¹⁵¹ ऊतक आघात को कम करने और विशेष रूप से पतले व्यक्तियों में अनजाने में इंटरमस्क्युलर देने से बचने के लिए सुइयों को जितना संभव हो उतना छोटा होना चाहिए।¹⁵² चार मिमी की सुई ऊतक आघात और अनजाने में इंटरमस्क्युलर इंजेक्शन के कम से कम जोखिम से जुड़ी हुई हैं; हालांकि, नीडल का आकार व्यक्तिगत आधार पर तय करना चाहिए।¹⁵³

अल्ट्रासाउंड का उपयोग इंसुलिन-प्रेरित LH के मूल्यांकन के लिए किया गया है।¹⁵⁴ यह स्पर्श परीक्षा की तुलना में अधिक संवेदनशील होती है; अल्ट्रासाउंड से अधिकांश मामलों में लिपोहाइपरट्रॉफी की पुष्टि की गई थी, जो 80% से अधिक थे। डायबिटीज़ वाले व्यक्तियों में विस्तृत रूप से होने वाले LH के साथ, अल्ट्रासाउंड इंजेक्शन ("अल्ट्रासाउंड इंजेक्शन मैप") के लिए उपयुक्त स्थानों को ढूँढने के लिए उपयोग किया जा सकता है। व्यावहारिक रूप से, T1D वाले बच्चों की देखभाल में LH की उपस्थिति के लिए इंजेक्शन स्थलों की शारीरिक जांच एक प्रमुख घटक है। डायबिटीज़ वाले व्यक्तियों को यह भी सिखाया जाना चाहिए कि वे अपने स्वयं की इंजेक्शन लगाने वाली जगहों की जांच कैसे करें और LH का पता कैसे लगाएं।¹⁵⁵

लाइपोआर्ट्रॉफी

LA एक तरह की स्थानिक लिपोडिस्ट्रॉफी होती है, जो इंसुलिन इंजेक्शन की जगह पर स्थानीय रूप से वसा की हानि के तौर पर विशेष रूप से दिखता है। इसे कुछ इंसुलिन तैयारियों में इम्प्युरिटी या अन्य तत्वों के लिए लिपोलिटिक प्रतिक्रिया का परिणाम माना जाता है, क्योंकि शुद्ध इंसुलिन के उपयोग के साथ इसकी प्रवृत्ति 1% से 2% तक घट गई है।^{156,157}

LA के मैकेनिज़म को अभी तक पूरी तरह से समझा नहीं जा सका; इन्सुलिन पैथोजेनेसिस संभव है और यह डायबिटीज़ वाले व्यक्तियों में अधिक देखा जाता है जो अन्य ऑटोइम्यूनोटी के साक्ष्य रखते हैं।¹⁵⁸ अन्य कारणों के नाम में शामिल हैं, जिनमें ठंडा किया गया इंसुलिन से क्रायोटीमा, इंजेक्शन के कोण के कारण यांत्रिक घायलता, सतह अल्कोहल की संदूषण, या इंजेक्टेड इंसुलिन द्वारा प्रेरित मैक्रोफेज से ट्यूमर नेक्रोसिस फैक्टर अल्फा का स्थानोत्पादन शामिल है।¹⁵⁹ एक ही जगह इंसुलिन लगाने से दोहरा उपयोग और एक ही पेन वाली सुई का अधिक उपयोग करने से LA का जोखिम बढ़ता है।¹⁶⁰

उपचार विकल्प सीमित होते हैं और इनमें इंजेक्शन या इन्सुलिन कैनुला के स्थान बदलना और इंसुलिन एनालॉग को स्विच करना शामिल होता है।¹⁶¹; हालांकि, यह शिकायतों का पूर्ण समाधान नहीं करता।^{162,163} स्टेरॉयड के साथ उपचार, मुंह से दिया जाने वाले (दैनिक कम खुराक प्रेडनिसोलोन)¹⁶² या डेक्सामेथासोन और¹⁶³ क्रोमोलिन सोडियम के इंजेक्शन¹⁵⁷ को लिपोएट्रॉफिक लेशन में सफल होने की रिपोर्ट है।^{164,165}

5.1.2 डायबिटीज़ टेक्नोलॉजी उपकरणों से होने वाले त्वचा रोग के लक्षण: सतत चमड़े के नीचे इंसुलिन आसव (CSII) और निरंतर ग्लूकोज़ की निगरानी (CGM)

T1D वाले युवाओं में CSII और CGM उपकरण मानक चिकित्सा या बंद लूप-सिस्टम के हिस्से के रूप में व्यापक रूप से उपयोग किए जाते हैं, क्योंकि वे ग्लाइसीमिक प्रबंधन में सुधार कर सकते हैं और उपचार की लचीलेपन में वृद्धि कर सकते हैं।¹⁶⁶ बढ़ती लोकप्रियता के साथ, CSII और CGM उपकरणों के साथ रिपोर्ट की गई त्वचा के प्रतिक्रियाओं और चर्मरोगीय समस्याओं की विस्तृत शृंखला आम तौर पर रिपोर्ट की जाती है। ISPAD 2022 के सहमति से जुड़े

दिशा-निर्देशों के अध्याय 16 डायबिटीज़ टेक्नोलॉजीज: ग्लूकोज़ मॉनिटरिंग और डायबिटीज़ टेक्नोलॉजीज: इंसुलिन डिलीवरी पर अध्याय 17 में अतिरिक्त CGM और CSII विशिष्ट त्वचा संबंधी समस्याएं वर्णित हैं।

बाल वयस्क CGM उपयोगकर्ताओं में रिपोर्ट की गई त्वचा प्रतिक्रियाओं की आवृत्ति में व्यक्तिगत अंतर होता है और त्वचा समस्याएं 39% तक हो सकती हैं,¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ जो प्रबंधन पर असर डाल सकती है और निरंतर लंबे समय तक उपयोग को बाधा बना सकती है। नैदानिक ट्रायल डेटा से CGM उपयोगकर्ताओं में त्वचा संबंधी जटिलताओं की हाल ही की सिस्टमेटिक समीक्षा के अनुसार, एरिथेमा (55%), प्रुरिटस (11%) और इंड्युरेशन (9%) की रिपोर्ट की गई है।¹⁷⁰ इंसुलिन पंप का उपयोग करने वालों में, एक अध्ययन के अनुसार, इन्सुलिन सेट डालने के स्थान परस्थानिक एक्जेमेटस प्रतिक्रियाएं 14% युवाओं में दर्ज की गई थीं और 143 युवाओं के एक सर्वेक्षण में¹⁷¹ प्रलेखित किया गया कि अधिकतर कॉहोर्ट के लगभग आधे से अधिक अस्पष्ट एक्जीमा की रिपोर्ट की गई है।¹⁷²

उपकरण में उपयोग किए जाने वाले चिपकाने वाले पदार्थ के प्रकार और एलर्जी उत्पन्न होने की आनुवंशिक प्रवृत्ति के इतिहास एलर्जिक संपर्क डर्माटाइटिस के विकास में महत्वपूर्ण भूमिका निभाते हैं। एक्रिलेट मोनोमर, में इथाइल सायनोएक्रिलेट और आइबोर्निल एक्रिलेट (IBOA) शामिल हैं, चिपकने वाले पदार्थों के तैयारी में आम घटक होते हैं, जिसे संपर्क डर्माटाइटिस का एक प्रबल स्रोत माना जाता है।^{173,174} इसके अलावा, निर्माता एडेसिव के ऊपर संपर्क डर्माटाइटिस कोलोफोनियम और N,N-डाइमिथाइलक्रायलामाइड के साथ हो सकता है।¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ सीधे त्वचा संपर्क से प्राप्त हुए वायवीय लुकोडर्मा (अविन्यासी क्षेत्रों में विलक्षण रंगहीनता), जो हाइड्रोक्विनोन मोनोमिथाइल ईदर (HMME) के अविलेखित कारक से जुड़ा हुआ है, इसका वर्णन किया गया है।¹⁷⁷ वर्तमान तकनीकों से त्वचा प्रतिक्रियाओं में योगदान करने वाली समय-संबंधी नमी को कम करने और सांस लेने की गुणवत्ता में सुधार करने के लिए विनिर्माण में परिवर्तनों की आवश्यकता है।¹⁷⁸ हाल ही में उपकरणों की रासायनिक संरचना के पूरे और सटीक लेबलिंग के लिए पहल की गई है।¹⁷⁹

CGM और CSII से चोटिलता अन्य संभावित त्वचा संबंधी जटिलता है जो CSII में अधिक आम होती है और ज़्यादातर लोगों में दिखाई देती है। घाव फ़ाइब्रस ऊतक के छोटे हाइपो- या हाइपरपिमेंटेड घावों के रूप में दिखाई देता है। यह स्पष्ट नहीं है कि चोटिलता, सेंसर की सटीकता या इंसुलिन अवशोषण पर क्या असर डालती है, हालांकि यह सेंसर या कैन्यूला के प्रवेश प्रक्रिया में विघटन कर सकती है, इसलिए घाव वाले क्षेत्रों से बचना चाहिए।^{159,180}

CSII लिपोडिस्ट्रॉफी का कारण बन सकता है, जबकि LA, LH की तुलना में कम आम है।^{160,163} CGM का उपयोग लिपोडिस्ट्रॉफी के योगदान की संभावना नहीं होता और अध्ययन के अनुसार, LH में CGM की सटीकता को कुछ भी प्रभावित नहीं करता।¹⁸¹

इन त्वचा संबंधी जटिलताओं से बचाव के लिए अच्छा खान-पान, पर्याप्त पानी पीना, साइट रोटेशन, सही उपकरण लगाना, सही निकालने की तकनीक और त्वचा की संरक्षणात्मक देखभाल आवश्यक है।¹⁸² त्वचा की तैयारी में एग्जफोलिएशन, बाल कटवाना और एडेसिव लगाने से पहले तेल को हटाना चाहिए, ताकि आसंजक का अधिकतम स्तर और चिकनाहट कम हो सके। महत्वपूर्ण चरणों में से एक है, सही ढंग से त्वचा को साफ करना और पूरी तरह से सुखाना, इसके बाद ही CGM सेंसर और CSII कैथेटर लगाने का प्रयास करना चाहिए। साथ ही, उन लोगों के लिए एडेसिव बैरियर, टैकिफाइंग एजेंट या शायद ऑफ-लेबल स्टेरॉयड स्प्रे (जैसे प्रलुटिकैसोन) का उपयोग करना चाहिए, जिन्हें पहले से पता हो कि उन्हें ऐसे एलर्जी की समस्या होती है।¹⁸³ प्रवेश से पहले त्वचा पर एंटीपरस्पिरेंट लगाने से पसीना कम किया जा सकता है।¹⁸⁴ रिमूवल एजेंट के उपयोग से आसंजक को हटाने से ऊतक की क्षति कम की जा सकती है। इसके अलावा, डायबिटीज़ वाले व्यक्तियों को दर्द, सूजन, लालिमा, गरमी या श्लेष्मक के लिए साइटों की निगरानी करना सिखाया जाना चाहिए।

5.1.3 इंसुलिन एडिमा

इंसुलिन एडिमा उन लोगों में हो सकता है, जिनमें हाल ही में डायबिटीज़ का

निदान किया गया हो और उनका ग्लाइसीमिक मैनेजमेंट सही न हो रहा हो¹⁸⁵ या फिर कम आहार से पीड़ित हों, जिन पर बहुत अधिक इंसुलिन थेरेपी का उपयोग किया जा रहा हो।^{186,187} इंसुलिन एडिमा की वास्तविक घटना नहीं जानी जाती और इसे सबसे अधिक बच्चों और किशोरों में देखा गया है।¹⁸⁶ अपनी स्व-सीमित प्रकृति के बावजूद, इसे धूमिल परस्पर-संबंधी श्वसन तंत्र रोग, हृदय असफलता या सामान्य सूजन के साथ बहुत कम देखा गया है।¹⁸⁸ इंसुलिन की कमी के कारण कैटाबोलिक स्थिति होती है, इसके परिणामस्वरूप इंसुलिन एडिमा होता है।^{189,190} उपचार के प्रारंभिक चरण में तीव्र फ्लूइड का उपचार उपलब्ध होने से, फ्लूइड त्वचा के ऊपर आ सकता है, जो एडिमा को बढ़ाता है।¹⁹¹

इसके अलावा, एडिमा की गंभीरता BMI से नकारात्मक रूप से संबंधित होती है, जहां सबसे गंभीर मामलों में डायबिटीज़ वाले बहुत ही दुबले-पतले व्यक्तियों में होते हैं, जो इंसुलिन शुरू होने पर कैटाबोलिक स्थिति के समाधान और एडिमा के विकास के बीच एक संबंध सुझाता है।¹⁹¹

इंसुलिन एडिमा आम तौर पर 1 से 3 सप्ताह में अपने आप ठीक हो जाती है और कम इंसुलिन खुराक से भी इसे कम किया जा सकता है।¹⁸⁶ अल्पकालिक मूत्रवर्धक उपचार,¹⁸⁷ नमक प्रतिबंध और एफेड्रिन¹⁹² का वर्णन किया गया है और तीव्र एडिमा के उपचार में प्रभावी हो सकता है, लेकिन इनका संकेत शायद ही कभी मिला हो। T1D के प्रबंधन के लिए, आवश्यक इंसुलिन को फिर से शुरू किया जाना चाहिए और फ्लूइड स्थिति के बार-बार पुनर्मूल्यांकन के साथ किया जाना चाहिए।^{193,194}

5.2.1 नेक्रोबियोसिस लिपोइडिका (NL) डायबिटिकोरम

नेक्रोबियोसिस लिपोइडिका एक असामान्य दीर्घकालिक ग्रेनुलोमेटस डर्माटाइटिस है जिसकी पहचान टिबिया के शिन में प्लैक्स के रूप में होती है, जिन पर लाल-भूरे रंग के किनारे और एट्रोफिक, पीले-भूरे, टेलेंजिकेटिक केंद्र होते हैं।^{195,196} डायबिटीज़ मेलिटस वाले युवाओं में NL की प्रचलन दर 0.3% से 1.2% तक होती है,¹⁹⁷ जिसमें दो-तिहाई T1D होते हैं। NL आम तौर पर स्पर्शानुसूख है, जब तक कि यह 25% से 33% मामलों में अल्सरयुक्त और दर्दनाक न हो।¹⁹⁸ पुरुषों की तुलना में NL महिलाओं में अधिक सामान्य होता है।¹⁹⁹

NL आम तौर पर युवा और मध्य प्रौढ़ावस्था में दिखाई देते हैं,²⁰⁰ हालांकि कुछ अध्ययनों से बचपन और किशोरावस्था वाले मामलों की रिपोर्ट मिली है।^{201,202} सामान्यतया प्रीटिबियल क्षेत्र प्रभावित होता है और घाव हाथ, उंगलियों, चेहरे, बाजू और सिर की त्वचा पर काफी कम ही होते हैं¹⁹⁹ और हाल ही में ये धड़ पर भी देखे गए हैं।²⁰³ NL का सुझाव दिया गया है कि यह संभवतः माइक्रोएंजियोपैथी का एक प्रकटीकरण है, लेकिन NL घाव के विकास और प्रगति के लिए उपयुक्त ग्लूकोज़ प्रबंधन का प्रभाव एक कारक होने के रूप में विवादास्पद है और बच्चों में उपलब्ध आंकड़ों में सीमित डेटा है।²⁰⁴

NL का उपचार चुनौतीपूर्ण होता है; प्रारंभिक चिकित्सा में सामयिक, अंतःक्षेत्रीय या सिस्टेमिक कॉर्टिकोस्टेरोइड शामिल हैं, लेकिन प्रत्युत्तर अलग-अलग होते हैं। लगभग 17% मामलों में 8 से 12 साल के बाद स्वतः ठीक हो जाते हैं।²⁰⁵ कुछ लेखकों ने सिगरेट पीने से बचने और ब्लड ग्लूकोज़ प्रबंधन में सुधार से लाभदायक परिणाम देखे हैं।²⁰⁶

कुछ लेखकों ने रिपोर्ट की है कि²⁰⁷ इस स्थिति के प्रबंधन में डॉक्सिसाइक्लिन, एंटी-टीएनएफए एजेंट,²⁰⁸ JAK1/2 इन्हिबिटर²⁰⁹ से सुधार सहित लाभदायक असर पड़ सकता है।

5.2.2 विटिलिगो

विटिलिगो वलारिस या त्वचा विरंजन, जो कि अधिक सामान्यता T1D में होती है; डायबिटीज़ वाले सभी व्यक्तियों में 1% से 7% विटिलिगो होती है, जबकि सामान्य आबादी में 0.2% से 1% लोग होते हैं।²¹⁰ विटिलिगो और T1D के बीच महत्वपूर्ण सहसंबंध दोनों रोगों में ऑटोरिएक्टिव साइटोटॉक्सिक टी-सेल मध्यस्थता विनाश के समान रोगजनन के परिणामस्वरूप हो सकता है।²¹¹ साइटोटॉक्सिक CD8 T-कोशिकाओं द्वारा मेलैनोसाइटों के नष्ट होने की प्रक्रिया में मध्यस्थता हो सकती है। विटिलाइगो वालों में विटामिन डी की कमी आम होती है, इसलिए

25-हाइड्रोक्सीविटामिन-डी स्तर के मापन और पूरकता पर विचार करना चाहिए।²¹² विटिलाइगो का उपचार अक्सर असंतोषजनक होता है। डायबिटीज़ वाले व्यक्तियों को सूरज की रोशनी से बचने और ब्रॉड-स्पेक्ट्रम सनस्क्रीन का उपयोग करने की सलाह दी जाती है। स्थानिक विटिलाइगो के लिए टॉपिकल कॉर्टिकोस्टेरोइड या कैल्सीन्यूरिन इन्हिबिटर आधारित क्रीम का उपयोग किया जाना पसंद होता है, जबकि सामान्य विटिलाइगो के लिए अल्ट्रावायलेट-बी-लाइट-ट्रीटमेंट प्रभावी हो सकता है।²¹³

5.2.3 डायबिटीज़ से संबंधित अन्य त्वचा संबंधी समस्याएं

डायबिटीज़ से संबंधित त्वचा संबंधी अन्य समस्याओं में ग्रैनुलोमा एनुलारे, डायबिटिक डर्मोपैथी, प्रापिगत छेदक त्वचा विकार और बुलोसिस डायबिटिकोरम, यानी डायबिटिक बुले शामिल होते हैं। व्यक्तियों में डायबिटीज़ के ज़्यादातर मामलों में अन्य त्वचा विकार भी होते हैं, जैसे खुजली, जलन, लाइकेन प्लानस, फ़िंगर पेबल्स और त्वचा के टैग्स।^{148,214} हाइपरग्लाइसीमिया मेटाबोलिक और इम्यूनोलॉजिकल बदलावों के लिए उत्तरदायी होती है, इसलिए डायबिटीज़ वाले लोगों में त्वचा संक्रमण विकसित होने की संभावना अधिक होती है।²¹⁴

5.2.4 बचपन में होने वाले डायबिटीज़ में जोड़ों की सीमित गतिशीलता।

जोड़ों की सीमित गतिशीलता (LJM) की वजह जोड़ों के चारों ओर कनेक्टिव ऊतकों में असामान्य कोलेजन जमाव होना होता है। इस स्थिति को डायबिटीज़ से जुड़े 'डायबिटिक कीरोऑर्थ्रोपैथी' नाम से भी जाना जाता है और इसका संबंध दीर्घकालीन डायबिटीज़ और डायबिटीज़ के अपर्याप्त प्रबंधन से होता है। डायबिटीज़ वाले व्यक्तियों में यह संख्या 8% से 58% तक होती है²¹⁵ और उम्र बढ़ने के साथ इसमें वृद्धि होती है।^{216,217} LJM विकसित होने का खतरा उच्च HbA1c स्तर से जुड़ा हुआ होता है।²¹⁶

LJM परिवर्तन उंगली के छोटे अंगुठे के मेटाकार्पोफैलेंजियल (MCP) और प्रोक्सिमल इंटरफैलेंजियल (PIP) जोड़ों में शुरू होते हैं और रेडियल रूप से फैलते हैं; और कुछ मामलों में, अंतिम इंटरफैलेंजियल (IP) जोड़ शामिल होते हैं। अधिकतर मामलों में सीमितता दर्दहीन और अक्षमता पैदा नहीं करती। जब उनके अग्रभाग टेबल ("टेबलटॉप साइन") की सतह के लंबवत होते हैं, तो डायबिटीज़ वाले व्यक्ति अपने हर एक हाथ की पामर सतहों को एक साथ ("प्रेयर साइन") या एक मेज की सतह के विरुद्ध मजबूती से दबाने में असमर्थ हो सकते हैं।²¹⁸ ये बदलाव संयोजी ऊतक के पेरिआर्टिकुलर विस्तार के परिणामस्वरूप होते हैं। हाल ही के एक अध्ययन के अनुसार, एंजल जॉइंट मोबिलिटी (AJM) का मूल्यांकन एक इन्क्लिनोमीटर का उपयोग करके किया गया था और T1D वाले युवाओं में काफी कम पाया गया था, और प्लॉटर और डॉर्सिफ्लेक्सन दोनों ही नियंत्रण की तुलना में डायबिटीज़ वाले व्यक्तियों में काफी कम थे।²¹⁹

LJM माइक्रोवस्कुलर और मैक्रोवस्कुलर परिवर्तनों से मजबूती से जुड़ा होता है²²⁰ और LJM का निदान संबंधित उपशिक्षिकाओं के लिए काम का निरीक्षण प्रेरित करना चाहिए।²²¹ कोई उपचारात्मक इलाज नहीं है। डायबिटीज़ के लक्षणों वाले लोग गैर-स्टेरोयडल एंटी-इन्फ्लेमेटरी दवाओं या कॉर्टिकोस्टेरोइड के निश्चित इंजेक्शन से लाभ उठा सकते हैं।²²² LJM का सबसे अच्छा प्रबंधन बेहतर ग्लाइसीमिक प्रबंधन के साथ नियमित खिंचाव के माध्यम से जोड़ों की गतिशीलता को बनाए रखने और आगे बढ़ने वाली सीमाओं को कम करने के लिए किया जा सकता है।²²³ LJM के विकास के लिए जिम्मेदार कोलेजन और अन्य संयोजी ऊतकों पर जमा होने वाले ग्लाइकोसिलेटेड एंड प्रोडक्ट के निर्माण को लक्षित करने वाले चिकित्सा उपचार अब तक असफल साबित हुए हैं।²¹⁵

6. अस्थि स्वास्थ्य और डायबिटीज़ टाइप 1

एकत्र किए गए साक्ष्यों से पता चलता है कि T1D में अस्थि खनिज घनत्व (BMD),

अस्थि संरचना, अस्थिभंग जोखिम और अस्थि टर्नओवर मार्कर (BTM) और अस्थि चयापचय में परिवर्तन होता है। प्रकाशित किए गए परिणाम, हालांकि, आयु समूहों, चयापचय परिणामों और BMD मूल्यांकन की पद्धति के संबंध में अध्ययन आबादी की विविधता की वजह से परस्पर विरोधी हैं। ऐसा बार-बार दर्शाया गया है कि T1D फ्रैक्चर के बढ़ते जोखिम से संबंधित है।^{224,225}

जनसंख्या-आधारित समूह ने बताया कि डायबिटीज़ वाले व्यक्तियों में दुर्घटना फ्रैक्चर का जोखिम पूरे जीवनकाल में अधिक था और दोनों लिंगों को समान रूप से प्रभावित करता था। बचपन (0-19 वर्ष) में, सभी फ्रैक्चर प्रकारों के लिए बढ़ा हुआ जोखिम 14% (रेंज 1-29%) अधिक था और स्वस्थ नियंत्रण के मुकाबले T1D वयस्कों में यह दर दोगुनी थी।²²⁴ बढ़ी हुई फ्रैक्चर दर का जोखिम BMD कम होने से जुड़ा हुआ लगता है; हालांकि अन्य कारक भी हो सकते हैं।²²⁶⁻²³⁰

फ्रैक्चर के उच्च जोखिम के बावजूद, ड्यूल एक्स-रे अवशोषकमिति (DXA) द्वारा मूल्यांकन के रूप में असामान्य अस्थि घनत्व T1D वाले युवाओं और वयस्कों में हमेशा लगातार कम नहीं होता, जिसमें युवावस्था की स्थिति, मधुमेह की अवधि और BMD का आकलन करने के लिए अलग-अलग तरीके शामिल हैं।^{226,231-234} हालांकि, त्रिकोणीय BMD में कमी को परिधीय मात्रात्मक CT (pQCT) मापों द्वारा प्रदर्शित किया गया है, वॉल्यूमेट्रिक अस्थि में परिवर्तन का आकलन किया गया है^{235,236} और सामान्य T1D परिवर्तित कंकाल माइक्रोस्ट्रक्चर के सहित युवावस्था वाली T1D ग्रसित लड़कियों में वर्णित किया गया है।²³⁷ डेटा इस बात का सुझाव देते हैं कि माइक्रोवस्कुलर रोग, कोर्टिकल पोरोसिटी बढ़ाकर माइक्रोआर्किटेक्चरल परिवर्तनों को माध्यमित करता है और कम अस्थि टर्नओवर से जुड़ा होता है। माइक्रोएन्जियोपैथी को फ्रैक्चर घटना से जोड़ने का कोई प्रत्यक्ष साक्ष्य नहीं है।²³⁸ आखिरकार, अस्थि स्वास्थ्य सूचकांक और अस्थि ज्यामिति को T1D वाले बच्चों में परिवर्तित करने²³⁹ और मार्करों पर अस्थि के टर्नओवर से जुड़ाव के साथ प्रदर्शित किया गया है।²⁴⁰

इसके अलावा, T1D में असामान्य अस्थि संचय (घनत्व और गुणवत्ता) में एक बहुक्रियात्मक इटियोलॉजी है,²⁴¹ जिसमें अस्थि का गठन और असामान्य अस्थि की गुणवत्ता शामिल है।

बढ़े हुए HbA1c स्तरों के प्रभाव को 2021 में मेटा-विश्लेषण द्वारा सत्यापित कम बीएमडी से जुड़ा होना लगातार^{231,232,234,242} प्रदर्शित किया गया है²⁴³; हालांकि, इस अवलोकन की पुष्टि एक अन्य हालिया मेटा-विश्लेषण में नहीं हुई थी।²⁴⁴ जैसा कि ऊपर विस्तार से बताया गया है, CD और थाइरॉइड डिस्फंक्शन जैसी सहरुगताएं भी T1D में अस्थियों के स्वास्थ्य को नकारात्मक रूप से प्रभावित कर सकती हैं,²³⁰ लेकिन बच्चों और किशोरों में उनके प्रभाव की सही सीमा स्पष्ट नहीं है।²⁴⁵

अस्थि चयापचय के नियमन पर ग्लूकोज़ चयापचय का प्रभाव जटिल और अभी तक पूरी तरह से ज्ञात नहीं है। T1D वाले युवाओं में बोन टर्नओवर मार्कर (BTM) प्रभावित होने लगते हैं।²⁴⁶ T1D के हनीमून अवधि के भीतर बच्चों और किशोरों में बोन टर्नओवर में परिवर्तन का पता चला है²⁴⁷ और इससे बढ़ी हुई इंसुलिन संवेदनशीलता के बीच संबंधों का वर्णन किया गया है।²⁴⁸ T1D अवधि बढ़ने के साथ, BTM पर भी प्रभाव दिखाई देता है,²⁴⁹ जो 50 नियंत्रणों की तुलना में 5 से 18 वर्ष की 71 T1D व्यक्तियों में RANKL के बढ़ते स्तर और कम OPG स्तर से बढ़ी हुई हड्डियों के पुनर्जीवन का प्रदर्शन करता है; हालांकि, साहित्य में OPG/RANKL डेटा असंगत है। एक अन्य बाल अध्ययन के अनुसार, 7 से 18 वर्ष की 173 T1D वाले बच्चों और किशोरों में CTX z-स्कोर के उच्च स्तरों (एक और अस्थि टर्नओवर मार्कर) को दिखाया गया था, जो HbA1c के कम स्तरों से जुड़ा था। यह अस्थि और ग्लूकोज़ अवशोषण के बीच एक संवेदनशीलता का सुझाव देता है।²⁵⁰

अस्थि डेंसिटोमेट्री का उपयोग करके अस्थि स्वास्थ्य का नियमित मूल्यांकन अभी भी विवादास्पद है और इसकी सिफारिश नहीं की जाती। विशिष्ट आबादी में, जैसे CD, अस्थि स्वास्थ्य मूल्यांकन पर विचार किया जाना चाहिए, क्योंकि CD में असामान्य बोन घनत्व के मैकेनिज़म T1D से जुड़े न केवल कैल्शियम या विटामिन D के अवशोषण में असमर्थता से हो सकते हैं, बल्कि जलन के मार्ग संरचनाओं को भी शामिल करते हैं। T1D वाले सभी बच्चों में, अस्थि स्वास्थ्य के लिए पर्याप्त पोषण, जैसे कैल्शियम, सामान्य विटामिन D स्तर के रखरखाव, धूम्रपान से बचना और नियमित वजन बढ़ाने वाले व्यायाम की जरूरत होती है; हालांकि अधिक अन्तःक्षेपी अध्ययनों की आवश्यकता होती है।²⁵¹ डायबिटीज़

तालिका 1. डायबिटीज़ टाइप 1 वाले बच्चों और किशोरों में सामान्य जटिलताओं और संबंधित स्थितियों का सारांश।

कोमॉर्बिड ऑटोइम्यून बीमारी	लक्षण	जोखिम कारक	जांच और पुष्टिकरण परीक्षण	जांच के सुझाव
थाइरॉइड की बीमारी				
हैशिमोटो का थायरॉइडाइटिस	रेखीय वृद्धि में कमी दर्द रहित गॉइटर थकान शीत असहिष्णुता ब्रेडिकार्डिया वज़न बढ़ना हाइपोग्लाइसीमिया हो सकता है	आयु T1D की अवधि GAD ऑटोएंटीबॉडीज की उपस्थिति CD	एंटीथायरॉइड पेरोक्सिडेज़ एंटीबॉडीज़, एंटीथायरोग्लोबुलिन एंटीबॉडीज़, TSH, T4 या मुक्त T4	निदान के समय (ग्लूकोज़ के बाद प्रबंधन स्थापित है): एंटी-थाइरॉइड पेरोक्साइड और एंटी-थायरोग्लोबुलिन एंटीबॉडी, TSH हर 2 साल में: TSH (जल्द ही अगर सकारात्मक थायरॉइड निदान पर एंटीबॉडी या लक्षणों के साथ)
ग्रेव्स की बीमारी	वज़न कम होना सामान्य/भूख लगना पल्पिटेशन्स गरमी के प्रति असहिष्णुता गॉइटर प्रोप्टोसिस सबऑप्टिमल ग्लाइसीमिक प्रबंधन	आयु T1D की अवधि GAD ऑटोएंटीबॉडीज की उपस्थिति	थाइरॉइड उत्तेजक इम्युनोग्लोबुलिन, TSH, T4 या मुक्त T4, T3	लक्षण संबंधित

जठरांत्र संबंधी रोग				
सीलिएक बीमारी	अक्सर स्पर्शान्मुख के तौर पर हाइपोग्लाइसीमिया बाधित रेखिक विकास डायरिया जी मिचलाना, उल्टी, पेट में दर्द	प्रभावित पहली डिग्री से संबंधित अन्य ऑटोइम्यून बीमारी	टिशू ट्रांसग्लुटामिनेज़ एंटीबॉडी एंटी-एंटीमिसियल एंटीबॉडी	निदान के प्रारंभिक वर्ष 2 से 5 साल का अंतराल (जल्द ही अगर रोगसूचक है या CD के साथ पहली डिग्री से संबंधित)
ऑटोइम्यून गैस्ट्रिक बीमारी	अक्सर स्पर्शान्मुख एनीमिया (हानिकारक एनीमिया या आयरन की कमी से एनीमिया)	थाइरॉइड ऑटोइम्यूनैटी GAD ऑटोएंटीबॉडी टाइटर्स की वृद्धता	पारिइल सेल ऑटोएंटीबॉडीज़ (PCA) रक्त गणना, विटामिन B12, फ़ेरिटिन, गैस्ट्रिन की कमी	लक्षण संबंधित
पर्याप्तता				
प्राथमिक अधिवृक्क कमी (एडिसन रोग)	हाइपोग्लाइसीमिया थकान जी मिचलाना वजन कम होना नमकीन चीज़ों की लालसा पोस्टुरल हाइपोटेंशन अति-रंजित त्वचा और श्लेष्म	पहली डिग्री से संबंधित बीमारी	21-हाइड्रॉक्सिलस एंटीबॉडी, प्लाज़्मा ACTH, 8AM सीरम कोर्टिसोल, इलेक्ट्रोलाइट्स, प्लाज़्मा रेनिन गतिविधि	लक्षण संबंधित
चर्म रोग				
वितिलिगो	तेजी से निरूपित होती त्वचा अपचयन, हाथ-पांव, चेहरे और गर्दन और धड़ को प्रभावित करता है	थाइरॉइड विकार ऑटोइम्यून पॉलिग्लैंडुलर सिंड्रोम (APS) और विटामिन D की कमी	क्लिनिकल निदान	लक्षण संबंधित
गंजापन	बालों के झड़ने के गैर-निशान, गोल और/या अंडाकार पैच	पॉलिग्लैंडुलर ऑटोइम्यून सिंड्रोम प्रकार 2	क्लिनिकल निदान	लक्षण संबंधित
कोलेजन वस्कुलर रोग				
अज्ञात कारण से बच्चों को गठिया	जोड़ों में सूजन, सूजन, गति की सीमित सीमा, कोमलता की विशेषता; लक्षण कम से कम 6 सप्ताह तक मौजूद रहना चाहिए		क्लिनिकल निदान	लक्षण संबंधित
सजोग्रेन सिंड्रोम	ज़ीरोप्रथाल्मिया (सूखी आंखें) और ज़ीरोस्टोमिया (शुष्क मुँह); अन्य अंगों की भागीदारी सहित बार-बार होने वाला पारोटीटिस		क्लिनिकल निदान	लक्षण संबंधित
सोरायसिस	मोटे, लाल, ऊबड़-खाबड़ धब्बों के साथ त्वचा विकार जो सिल्वर शल्कों से ढके होते हैं		क्लिनिकल निदान	लक्षण संबंधित
सरकॉइडोसिस	गैर-आवरण वाला ग्रैनुलोमा, मुख्य रूप से लिम्फ नोड्स, फेफड़े, आंख और त्वचा पर।		क्लिनिकल निदान	लक्षण संबंधित
स्केलेरोडेमा डायबिटिकोरम	«प्यू डी ऑरेंज» उपस्थिति के लक्षण के साथ ही साथ त्वचा का मोटे होना		क्लिनिकल निदान	लक्षण संबंधित

CD: सीलिएक बीमारी, GAD: ग्लूटामिक एसिड डिकारबॉक्साइलेज; T1D: टाइप 1 डायबिटीज़ मेलिटस; TSH: थायराइड उत्तेजक हार्मोन; T4: थायरोक्सिन; ACTH: एड्रेनोकोर्टिकोट्रोपिक हार्मोन।

टाइप 1 के युवाओं में विटामिन D की कमी के लिए स्क्रीनिंग, विशेष रूप से उच्च जोखिम वाले समूहों (CD, ऑटोइम्यून थायराइड रोग, अधिक गहरे रंग वाले त्वचा) में करवाना चाहिए।

7 मौखिक स्वास्थ्य

T1D वाले युवाओं में मुख्य स्वास्थ्य समस्याओं में से एक मौखिक स्वास्थ्य समस्याएं हैं, जिसमें मसूड़ों की बीमारी, मसूड़ों का सूजन, मुँह के संक्रमण और कैरीज शामिल हैं, जिनमें उच्च HbA1c वाले व्यक्तियों में अधिकतम खतरा होता है।²⁵²⁻²⁵⁵ उच्च रक्त शर्करा के स्तर के कारण कम लार का प्रवाह दांतों की सड़न

और पीरियोडॉन्टल अस्थि के नुकसान को बढ़ावा देता है। इसके अलावा, ठीक तरह से प्रबंधित न किए गए डायबिटीज़ में प्रो-इन्फ्लेमेटरी मीडिएटर्स के उच्च स्तर और डायबिटीज़ वालों के मसूड़ों के अंदर ऑक्सीडेटिव स्ट्रेस के लेवल में बढ़ोतरी के आधार पर, दांतों की मश्कें और मसूड़ों के अधिक नुकसान को काफी वर्णित किया गया है।²⁵⁶ हाइपोग्लाइसीमिया के उपचार, जैसे कि मीठे कार्बोनेटेड पेय और कैंडी से भी दांतों की सड़न का खतरा बढ़ सकता है। T1D वाले वयस्कों में, सबऑप्टिमल ग्लाइसीमिक प्रबंधन भविष्य में दांतों के नुकसान के बढ़ते जोखिम से जुड़ा हुआ है।²⁵⁷ बढ़े हुए जोखिम के बावजूद, इस बात के कुछ साक्ष्य हैं कि डायबिटीज़ से ग्रसित बच्चों में मौखिक स्वच्छता के निम्न स्तर हैं।²⁵³ इसलिए, निवारक देखभाल के भाग के रूप में, T1D वाले युवाओं में मौखिक स्वास्थ्य के रखरखाव और नियमित दंत समीक्षा की सिफारिश की जाती है।

सन्दर्भ

- 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 Multitraitjectory 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 Verlaufsdokumentation 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.
- Warneke 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 57 375 patients from the SWEET registry. *J Diabetes*. 2021;13(6):448–457.
 65. Al-Hussaini A, Sulaiman N, Al-Zahrani M, Alenzi 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, Dabadghao 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, Ghezael 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, Arora 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. Castellaneta 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. Warnke 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. *Pediatric 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 DI, 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, Björse P, Sandkuijl 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, Björse 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 lipoatrophy. *Diabetes Care*. 2008;31(3):442-444.
157. Phua EJ, Lopez X, Ramus J, Goldfine AB. Cromolyn sodium for insulin-induced lipoatrophy: old drug, new use. *Diabetes Care*. 2013;36(12):e204-205.
158. Holstein A, Stege H, Kovacs P. Lipoatrophy 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. Lipoatrophy 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 lipoatrophy, 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 lipoatrophy: 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 lipoatrophy. *Diabetes*. 1977;26(4):296-299.
165. Whitley TH, Lawrence PA, Smith CL. Amelioration of insulin lipoatrophy 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. Mauras 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, Artilles 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 Invest 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 M, 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, Lilienthal 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-TNFalpha 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, Harsløf 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 1 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.