

Orientações de Consenso da ISPAD de 2022 para a Prática Clínica

Outras complicações e doenças associadas em crianças e adolescentes com diabetes tipo 1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

⁹Parent/Advocate for people with diabetes

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

Conflitos de interesses: The authors have declared no relevant conflicts of interest.

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

Palavras-chave: Diabetes tipo 1, Comorbilidades autoimunes, Crescimento e desenvolvimento, Doença celíaca, Tireoide, Problemas da pele, Saúde óssea

1. O QUE É NOVO OU DIFERENTE

- Recomendações revistas para o rastreio e biópsia da doença celíaca (DC) incluindo a consideração de uma abordagem de diagnóstico baseada em serologia.
- Secção alargada acerca de problemas da pele que inclui problemas da pele relacionados com a utilização de monitores contínuos da glicose (MCG) e bombas de insulina.
- Secção atualizada acerca da saúde óssea com recomendações gerais acerca da otimização da saúde óssea em jovens com diabetes tipo 1 (DM1).

2. SUMÁRIO EXECUTIVO E RECOMENDAÇÕES

- A monitorização regular das medidas antropométricas e do desenvolvimento físico, usando os padrões de crescimento e do índice de massa corporal (IMC), é essencial nos cuidados

continuados de crianças e adolescentes com DM1. **E**

- Recomenda-se o rastreio de doenças da tireoide através de determinações da TSH, anticorpos antitireoperoxidase (TPO) e anticorpos antitireoglobulina pouco após o diagnóstico de diabetes, logo que o indivíduo esteja clinicamente estável. **B**
- Por conseguinte, a TSH deve ser determinada a cada 2 anos em indivíduos assintomáticos e anualmente em indivíduos com anticorpos positivos no momento diagnóstico ou uma história familiar de doença autoimune da tireoide. **E** A TSH deve ser determinada mais cedo na presença de sinais ou sintomas clínicos de doença da tireoide, incluindo bócio ou défice de crescimento. **E**
- A DC pode estar presente com sinais e sintomas clínicos variados que podem ser gastrointestinais (diarreia, náuseas, dor abdominal), extraintestinais (perda de peso inexplicada, anemia por deficiência de ferro, diminuição da mineralização óssea, estomatite aftosa) ou relacionados com a diabetes (hipoglicemia inexplicada). O processo de exploração ativa dos casos com base nos sintomas pode ser desafiador uma vez que é frequente a DC ser

assintomática em crianças e jovens adultos com DM1. **B**

- O rastreio de DC é recomendado durante o primeiro ano de diagnóstico da diabetes e em intervalos de 2 a 5 anos. **C** Está indicada uma avaliação mais frequente se a situação clínica sugerir a possibilidade de DC sintomática ou se a criança tiver um familiar em primeiro grau com DC. Sinais e sintomas clínicos de DC, ou a disponibilidade para fazer análises sanguíneas por outras razões, podem facilitar o rastreio de DC na altura do diagnóstico da diabetes, mas os clínicos devem considerar os potenciais desafios para as crianças e as suas famílias da gestão da diabetes recém diagnosticada mais DC em casos assintomáticos, e deferir o rastreio para após o período do diagnóstico inicial. **E**
- A determinação dos antígenos leucocitários humanos (HLA)-DQ2 e DQ8 raramente é útil para excluir a DC em indivíduos com DM1 e não é recomendada como teste de rastreio. **B**
- O rastreio da deficiência de IgA deve ser efetuado na altura do rastreio de DC. Em indivíduos com diabetes com deficiência de IgA confirmada (concentrações totais de IgA baixas), o rastreio de DC deve ser efetuado usando um teste de anticorpos específicos contra a IgG (anticorpos anti-transglutaminase tissular (TTG-IgG) ou anticorpos anti-endomísio (EmA-IgG) ou ambos). **B** Todos os indivíduos IgA-deficientes com diabetes com resultado positivo no teste sorológico à IgG devem ser referenciados para um gastroenterologista pediátrico para biópsia. **C**
- Nas crianças com níveis normais de IgA, pode ser usado o teste ao TTG-IgA como teste de rastreio inicial para o diagnóstico de DC, se tiverem níveis que excedam ≥ 10 vezes o limite superior do teste de TTG-IgA com confirmação de EmA-IgA positivo numa segunda amostra de sangue e a fazerem uma dieta com glúten, conforme sugerido por orientações europeias recentes. Apenas devem ser usados os testes de anticorpos com um cálculo de calibração baseado na curva e com TTG-IgA ≥ 10 vezes o valor do limite superior dentro do seu intervalo de medida. Reconhece-se que esta abordagem não foi adotada universalmente como padrão de cuidados internacional. **E**
- Na criança sintomática, pode ser considerada uma abordagem poupadora de biópsia numa base caso-a-caso durante a consulta com um gastroenterologista pediátrico, a criança e a família, com o início de uma dieta sem glúten resultando na resolução dos sintomas. **E**
- Na criança assintomática, a evidência da abordagem poupadora de biópsia é limitada em crianças com DM1 e não foi abordada em orientações europeias recentes. As implicações de um compromisso para toda a vida com uma dieta sem glúten num indivíduo com DC e diabetes sem sintomas constitui uma importante consideração, e a decisão de efetuar biópsias do duodeno para confirmação da patologia gastrointestinal também deve ser discutida com os pais e a criança. **E**
- Quando houver confirmação do diagnóstico de DC, devem

receber apoio educacional de um nutricionista pediátrico com experiência e conhecimentos acerca da dieta sem glúten (DSG) e tanto os indivíduos com diabetes como a sua equipe de cuidados na diabetes devem estar vigilantes, uma vez que as necessidades de insulina podem mudar durante a transição para a DSG. **E**

- As crianças com DC devem fazer um rastreio anual da função da tireoide e a monitorização da vitamina D para otimizar a saúde óssea. **E**
- Os fornecedores de cuidados na diabetes devem estar alerta para sintomas e sinais de outras doenças autoimunes em crianças e adolescentes com DM1 incluindo a doença de Addison, gastrite autoimune, artrite idiopática juvenil (AIJ), outras doenças gastrointestinais (p. ex. a doença de Crohn, colite ulcerativa e hepatite autoimune), apesar de estas serem raras. **E** Os indivíduos com DM1 e doença adrenal podem ter um maior risco de mortalidade, pelo que estes indivíduos requerem vigilância adicional para otimizar os resultados metabólicos, para reduzir a hipoglicemia e a cetoacidose diabética e para prevenir crises adrenais. **E**
- Devem ser levados a cabo exames clínicos de rotina para detetar alterações na pele e nas articulações. O rastreio regular através de métodos laboratoriais ou radiológicos não é recomendado. **E**
- A educação acerca da técnica de injeção adequada, da rotação dos locais de injeção a cada injeção e a não reutilização das agulhas continuam a ser as melhores estratégias para prevenir a lipohipertrofia (LH) e a lipoatrofia (LA). **E**
 - Os locais de injeção devem ser examinados regularmente em cada consulta clínica quanto a LH e LA uma vez que são causas potenciais da variabilidade da glicose. **C**
 - O exame clínico de rotina a irritações da pele deve ser efetuado em crianças e adolescentes que usam bombas de insulina e/ou MCG. Recomenda-se a rotação dos locais de inserção da bomba e do sensor. **E**
- O rastreio de deficiência de vitamina D, particularmente nos grupos de alto risco (DC, pigmentação mais escura da pele) deve ser considerado em jovens com DM1 e tratado através das orientações apropriadas. **E**
- A degradação da saúde óssea é uma complicação de longo prazo emergente da DM1. Os indivíduos com diabetes devem ser aconselhados a otimizar a ingestão de cálcio e de vitamina D, evitar fumar e praticar exercício regular com pesos. Podem ser consideradas avaliações individualizadas da saúde óssea em crianças com comorbilidades médicas como DC ou uma história familiar de osteoporose precoce. **E**

3. CRESCIMENTO, AUMENTO DE PESO E DESENVOLVIMENTO DA PUBERDADE

A monitorização das medidas antropométricas e do desenvolvimento físico através de padrões apropriados à idade e tendo em conta a altura média dos pais, constitui um elemento crucial nos cuidados das crianças e adolescentes com diabetes.

Foi reportado um tamanho corporal maior e crescimento mais acelerado, antes e na altura do diagnóstico de DM1.¹⁻⁵ O mecanismo preciso para isto acontecer e se este motivo aumentou ou não a altura da criança, continua a estar pouco claro; no entanto, fatores em crianças com autoanticorpos positivos, um IMC aumentado mantido está associado a um risco aumentado de progressão para DM1^{6,7} e o IMC elevado foi identificado como fator de risco para a autoimunidade dos ilhéus e subsequente desenvolvimento de DM1;^{8,9} no entanto, nem todos os reportes confirmam isto.¹⁰

Existe evidência considerável de que os jovens com uma gestão glicêmica subótima apresentam uma desaceleração no crescimento, enquanto jovens com diabetes mais bem gerida mantêm taxas normais de crescimento.¹¹ A insulina é um dos principais reguladores do eixo hormona do crescimento (GH)/fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1); são necessárias uma secreção de insulina adequada e concentrações de insulina portal normais para manter concentrações séricas de IGF-1 e proteínas de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina normais, e para promover o crescimento.^{12,13} A utilização de regimes de múltiplas injeções diárias de insulina, análogos de insulina e novas tecnologias, incluindo bombas de insulina e MCG, conduziram a concentrações de insulina em circulação mais fisiológicas, melhorando assim os resultados relativamente às concentrações de GH/IGF-1 e à altura, independentes do estado glicêmico.¹² O efeito negativo da HbA1c elevada sobre o crescimento parece ser exacerbado durante a puberdade, uma altura de resistência fisiológica à insulina.¹⁴ Também foi reportado um déficit significativo de crescimento durante a puberdade particularmente nos jovens que desenvolvem albuminúria.¹⁵ Na maioria dos jovens com DM1, a gestão da diabetes moderna através bomba de insulina ou >3 injeções diárias está associada a um crescimento normal.^{16,17} A síndrome de Mauriac, caracterizada por um déficit de crescimento, hepatomegalia com hepatopatia glicogênica e esteatose, e desenvolvimento púbere tardio constitui uma complicação incomum em crianças com HbA1c persistentemente elevada; no entanto, continuam a ser reportados novos casos.^{18,19} A insuficiência de insulina, a DC e outras perturbações gastrointestinais também devem ser consideradas nestes casos. Recentemente, foi reportada uma mutação num enzima envolvido no metabolismo do glicogênio (subunidade catalítica da fosforilase quinase do glicogênio) num caso de síndrome de Mauriac que aumentou a deposição de glicogênio no fígado. O mecanismo que se supõe existir é que este enzima mutante se combina com a hiperglicemia para inibir diretamente a atividade da fosforilase do glicogênio, o que resulta em muitas das características fenotípicas observadas nesta síndrome.²⁰

Após a criança ou adolescente ter voltado a ganhar peso após o diagnóstico inicial de DM1, um aumento de peso excessivo pode indicar elevada ingestão calórica que pode estar relacionada com um excesso de insulina exógena. O aumento de peso excessivo é mais comum durante e após a puberdade, especialmente em meninas, bem como nos indivíduos em cuja a diabetes foi diagnosticada durante a puberdade.²¹ Historicamente, o estudo *Diabetes Control and Complications Trial* e outros reportaram um aumento de peso maior como efeito secundário da gestão glicêmica melhorada com a terapêutica intensiva com insulina, potencialmente relacionado com

o impacto da hipoglicemia recorrente.^{21,22} As crianças com obesidade e DM1 têm uma prevalência mais elevada de fatores de risco cardiovascular (hipertensão, dislipidemia e disfunção autonômica cardíaca) do que as crianças com peso normal com DM1.^{23,24} Dados recentes de múltiplos registos internacionais apresentam taxas mais elevadas de excesso de peso e obesidade em crianças e adolescentes com DM1, comparativamente aos seus pares sem diabetes.

Por conseguinte, a monitorização cuidadosa baseada nas tabelas de IMC para a idade e sexo, e a gestão do aumento de peso devem ser reforçadas nos cuidados na diabetes uma vez que a obesidade é um fator de risco cardiovascular modificável.²⁵⁻²⁷ Existe uma inter-relação complexa entre a idade, a puberdade, as necessidades de insulina, o estado metabólico e o IMC.²⁸ O uso de terapêutica adjuvante com agentes sensibilizadores de insulina, como a adição de metformina juntamente com a insulina, não melhora os resultados glicêmicos nos adolescentes com excesso de peso e DM1; no entanto, pode conduzir a uma diminuição das necessidades de insulina e a uma redução do IMC.²⁹

As meninas com DM1 têm um risco aumentado de terem excesso de peso²¹ e os clínicos também devem estar conscientes de que estas alterações no peso são fatores de risco reconhecidos para o desenvolvimento de perturbações alimentares no futuro.³⁰⁻³² Associado a este aumento de peso, existe também o risco de hiperandrogenismo ovárico, hirsutismo e síndrome dos ovários policísticos em meninas com DM1.^{33,34} Num estudo recente em adolescentes com hiperandrogenismo e DM1, o tratamento com metformina diminuiu significativamente as concentrações séricas de androgénio comparativamente ao placebo, mas não afetou significativamente os parâmetros clínicos, como o hirsutismo, a ovulação e o estado glicêmico. No entanto, é geralmente considerado que a terapêutica por apenas 9 meses é insuficiente para impactar o hirsutismo.^{35,36} Normalmente são necessárias doses mais elevadas de insulina durante a puberdade e é importante reduzir as doses de insulina após o desenvolvimento da puberdade estar completo e a resistência à insulina ter diminuído.

O risco de uma menarca tardia e irregularidades menstruais juntamente com o hiperandrogenismo são mais elevados nos jovens que desenvolvem DM1 antes do início da puberdade, e vários estudos indicam que o atraso é independente da gestão glicêmica.³⁷⁻³⁹ Um estudo recente indicou uma menarca tardia e uma menopausa mais precoce nos indivíduos do sexo feminino com DM1 resultando num período reprodutivo mais curto, o que pode afetar a saúde reprodutiva e requer investigação adicional.⁴⁰

4. DOENÇAS AUTOIMUNES ASSOCIADAS

As crianças com DM1 apresentam um risco aumentado de doenças autoimunes comórbidas e os clínicos devem estar conscientes dos sintomas e fatores de risco associados às doenças autoimunes comórbidas comuns. Uma elevada proporção de crianças e adolescentes com DM1 tem autoanticorpos órgão-específicos detetáveis (p. ex. tireoide, DC) adicionalmente aos autoanticorpos contra os ilhéus, e aproximadamente 25% dos indivíduos com DM1

são diagnosticados com outra doença autoimune.^{41,42-44} As doenças autoimunes comórbidas são mais comuns em indivíduos do sexo feminino comparativamente aos do sexo masculino e a incidência aumenta com a idade.⁴¹ Nas situações em que os testes laboratoriais não estão disponíveis ou o seu custo é proibitivo, o clínico deve confiar na monitorização cuidadosa do crescimento linear e nos sintomas relevantes. O rastreio a intervalos regulares das doenças comórbidas comuns (doença autoimune da tireoide (DAT) e DC), que podem ser subclínicas ou assintomáticas, permite a identificação e tratamento mais precoces. A DAT é a doença autoimune comórbida mais comum observada na DM1 seguida pela DC.⁴¹ Outras doenças autoimunes que ocorrem de modo menos comum nos jovens com DM1 incluem insuficiência adrenal primária, doenças do colágeno (p. ex. artrite reumatoide, lúpus eritematoso, psoríase, esclerodermia), outras doenças gastrointestinais (p. ex. doença de Crohn, colite ulcerativa, hepatite autoimune, gastrite autoimune), e doenças da pele (p. ex. vitiligo, esclerodermia). Foram reportados casos raros de esclerose múltipla associados à DM1 na infância e na adolescência, que não serão aqui descritos em detalhe.^{45,46}

4.1 Hipotireoidismo/tireoidite de Hashimoto

As doenças da tireoide ocorrem com maior frequência em crianças e adultos com DM1 do que na população em geral. A incidência de DAT em crianças e adolescentes atinge 0,3 a 1,1 por cada 100 doentes-anos e a sua prevalência é de aproximadamente 3 a 8% em crianças com DM1.^{47,48} A prevalência de DAT aumenta com a idade para aproximadamente 20% das crianças; a maioria das quais têm hipotireoidismo.⁴¹ Os autoanticorpos antitireoideos podem ser detetados em até 29% dos indivíduos pouco após o diagnóstico com DM1 e são um forte fator de previsão do desenvolvimento de DAT, principalmente de hipotireoidismo.^{42,48,49} Os autoanticorpos antitireoideos são observados com mais frequência nas meninas do que nos meninos e estão associados à idade, à duração da diabetes e à maturação da puberdade.⁵⁰ Adicionalmente, a presença de autoanticorpos anti-GAD (antidescarboxilase do ácido glutâmico) e anti-ZnT8 (antitransportador de zinco 8) nos ilhéus está associada à autoimunidade da tireoide.^{43,51} O rastreio de autoanticorpos antitireoideos (antiperoxidase tireoideia e antitiroglobulina) em crianças pode ajudar a estratificar quais os jovens com diabetes que devem ser seguidos mais de perto quanto ao desenvolvimento de hipotireoidismo.

Os aspetos clínicos do hipotireoidismo incluem a presença de um bócio indolor, um desaceleramento do crescimento linear, fadiga, intolerância ao frio, bradicardia e aumento de peso. A gestão glicémica pode não ser significativamente afetada, mas a hipoglicemia tem sido relacionada com o hipotireoidismo.⁵²

O hipotireoidismo manifesto é confirmado através da evidência de um nível baixo de T4 livre e uma concentração elevada de hormônio estimulante da tireoide (TSH). É importante notar que os testes da função da tireoide podem ser enganadores (síndrome da doença da eutireoide) se um indivíduo com diabetes não estiver metabolicamente estável (p. ex. após cetoacidose diabética) ou tiver uma gestão subótima da glicose sanguínea.^{53,54} Nos indivíduos assintomáticos com autoanticorpos positivos contra a tireoide, o hipotireoidismo

compensado (subclínico) também pode ser observado, com níveis de T4 livre normais e de TSH ligeiramente aumentados.

O tratamento do hipotireoidismo com DM1 é o mesmo da população em geral e é baseado na substituição com levotiroxina oral (T4 sintética) para normalizar os níveis de TSH. Isto pode permitir que o bócio regrida caso esteja presente. Adicionalmente às monitorizações de rotina dos níveis de TSH, a gestão da doença da tireoide tratada deve incluir testes da função da tireoide após alterar a dosagem da levotiroxina. É importante notar que o hipotireoidismo não tratado pode agravar os níveis de colesterol total, colesterol LDL e triglicérides.⁵⁵ As crianças também devem ser submetidas à palpação da glândula da tireoide anualmente para detetar o desenvolvimento de nódulos ou cistos que possam requerer uma avaliação mais extensa.

4.2 Hipertireoidismo

O hipertireoidismo é menos comum do que o hipotireoidismo associado à DM1, mas continua a ser mais comum do que na população em geral. A prevalência reportada de hipertireoidismo situa-se entre 0,5% e 6%, com as taxas mais elevadas reportadas em crianças.^{41,48,56,57} O hipertireoidismo pode ser devido a doença de Graves, ou à fase hipertireoideia da tireoidite de Hashimoto, por vezes chamada Hashitoxicose.

O hipertireoidismo é caracterizado por perda de peso, aumento do apetite, palpitações, taquicardia, tremores, hiperatividade, dificuldade na concentração, intolerância ao calor e aumento da tireoide. Aspetos característicos a nível do olho, como exoftalmia e pálpebras descaídas, podem ou não estar presentes em crianças, mas são frequentemente mais ligeiras do que nos adultos.⁵⁸ O hipertireoidismo é confirmado através de um nível de TSH suprimido e uma elevação de um ou mais valores de hormonas da tireoide (T4 livre e/ou T3 livre). A doença de Graves é confirmada pela presença de anticorpos aos recetores da TSH.

O hipertireoidismo é tratado com o medicamento antitireoideu carbimazol ou metimazol, que é o tratamento recomendado em crianças devido ao risco elevado de falência hepática com o tratamento com propiltiouracil.⁵⁹ Os fármacos bloqueadores beta-adrenérgicos são úteis durante a fase aguda da tirotoxicose para gerir a taquicardia e a agitação. Se as pessoas com diabetes não entrarem em remissão ou não conseguirem ser geridas com medicamentos antitireoideos, as opções de tratamento definitivo incluem a tireoidectomia ou a ablação através de iodo radioactivo.⁶⁰

4.3 Doença celíaca

A prevalência da DC situa-se entre 1 e 16,4% em crianças e adolescentes com DM1.⁶¹⁻⁶⁴ Um estudo comparativo internacional que incluiu 53.000 crianças e adolescentes com DM1 em três continentes reportou uma prevalência de DC comprovada por biópsia de 3,5%, com taxas entre 1,9% nos EUA e 7,7% na Austrália.⁶¹ Um reporte recente do registo SWEET reportou uma prevalência média de 4,5% com taxas entre 1,9% na Ásia/Médio Oriente e 6,9% na Austrália/Nova Zelândia.⁶⁴ No entanto, estes dados podem não refletir completamente as taxas elevadas de DC de estudos baseados em outras clínicas e populações, que apresentaram taxas elevadas de DC no Médio Oriente e no

subcontinente indiano.^{65,66}

O risco de DC é inversamente e independentemente associado à idade no diagnóstico de diabetes, com o maior risco nas crianças em que a diabetes foi diagnosticada antes dos 5 anos de idade.^{67,68,69,70} Esta associação é comum em ambos os sexos. A prevalência de DC aumenta com a duração mais prolongada da diabetes.⁶³

A maioria dos casos de DC é diagnosticada no primeiro ano após o diagnóstico de DM1 e os jovens com DM1 podem desenvolver DC nos primeiros 5 a 10 anos após o diagnóstico de DM1. No entanto, é importante perceber que o diagnóstico de DC também pode ser feito além deste período na idade adulta.^{64-66,71,72} Ao mesmo tempo que podem existir razões pragmáticas para avaliar a DC no momento do diagnóstico para coincidir com os testes sanguíneos, a consideração de um rastreio de DC em crianças assintomáticas pode ser deferida para após o período do diagnóstico inicial, uma vez que gerir a diabetes recém diagnosticada e a DC pode ser avassalador para as crianças e as suas famílias.

É frequente a DC ser assintomática; isto é, não estar associada a sintomas gastrointestinais, crescimento lento e/ou deterioração do estado glicémico ou hipoglicemia.^{73,74-76,77} A presença de DC deve ser avaliada em qualquer criança com sinais ou sintomas gastrointestinais (incluindo diarreia crónica ou intermitente e/ou obstipação, dor/distensão abdominal crónica, flatulência, anorexia, sintomas dispépticos), sintomas extraintestinais (incluindo anemia por deficiência de ferro, crescimento lento inexplicado, perda de peso, ulceração aftosa recorrente, diminuição da mineralização óssea) ou hipoglicemia inexplicada.⁶⁹ Deve notar-se que os títulos de anticorpos antitransglutaminase tissular IgA (TTG-IgA) são mais elevados nas pessoas com diabetes com manifestações gastrointestinais, comparativamente aos indivíduos assintomáticos.⁷⁸

O rastreio de DC é baseado na deteção de anticorpos IgA (TTG-IgA e/ou EmA-IgA); ambos os testes demonstram sensibilidade e especificidade >90%.^{79,80} Os limites de TTG extrapolados da população em geral para avaliação do diagnóstico de DC podem não ser adequados para serem usados em indivíduos assintomáticos com DM1. Foram reportados limites superiores aos das recomendações do fabricante em indivíduos com DC assintomáticos.⁸⁰ Os laboratórios que reportam resultados de testes aos anticorpos específicos da DC para apoio ao diagnóstico, devem participar continuamente em programas de controle de qualidade a nível nacional ou internacional. A abordagem ao uso dos testes de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 como rastreio de primeira linha, uma vez que a DC é improvável se ambos os haplótipos estiverem negativos, não é recomendada, dada a elevada proporção de indivíduos com diabetes que são portadores destes alelos de risco. Assim, o uso do HLA como teste de primeira linha para o rastreio de DC nesta população não é prático, nem custo-eficaz.⁸¹⁻⁸⁵

A deficiência de IgA, de 1:500 na população em geral, é mais comum em pessoas com DM1 e com CD.⁸⁶ Por conseguinte, o rastreio da deficiência de IgA deve ser efetuado na altura do rastreio de DC. Se a criança for IgA-deficiente devem ser usados para o rastreio testes aos anticorpos específicos contra os IgG (TTG-IgG, EmA-IgG). Isto é importante uma vez que a DC pode ser mais comum nos indivíduos IgA-deficientes do que na população em geral.⁸⁷ Todos os indivíduos com diabetes que são IgA-deficientes e positivos num teste sorológico

baseado no IgG devem ser referenciados para um gastroenterologista pediátrico para biópsia.

Orientações europeias recentes sugerem o uso do TTG-IgA como teste de rastreio inicial nas crianças com níveis normais de IgA. Níveis que excedam ≥ 10 vezes o limite superior do normal (ULN) do teste de TTG-IgA, com confirmação de EmA-IgA positivo numa segunda amostra de sangue, com uma dieta com glúten, podem ser usados para diagnosticar DC.⁸¹ Apenas devem ser considerados os testes aos anticorpos com um cálculo de calibração baseado na curva, e que tenham uma TTG-IgA ≥ 10 vezes o ULN dentro do seu intervalo de determinação. Esta abordagem não foi adotada universalmente como padrão de cuidados internacional e é inconsistente com outras orientações.⁸⁸

Nas pessoas com diabetes com TTG-IgA positivo $< 10 \times$ ULN deve ser efetuada uma biópsia do intestino delgado com pelo menos quatro biópsias do duodeno distal e pelo menos uma do bolbo⁸¹ para confirmar o diagnóstico de DC, demonstrando uma atrofia subtotal das vilosidades, conforme descrito na classificação de Marsh.⁸⁹ Devem ser colhidas várias amostras de biópsia, uma vez que a DC pode apresentar-se com evidências de biópsia variáveis, e foram observadas lesões histopatológicas não focais ou “fragmentadas” em amostras do duodeno em mais de 50% das crianças e até 25% dos adultos.^{90,91}

Na criança sintomática, pode ser considerada uma abordagem poupadora de biópsia numa base caso-a-caso em consulta com um gastroenterologista pediátrico, a criança e a família. Iniciar uma dieta sem glúten (DSG), e a resolução dos sintomas serve como evidência indireta do diagnóstico.

Na criança assintomática, a evidência de uma abordagem poupadora de biópsia é limitada em crianças com DM1 e não foi abordada por orientações europeias recentes.⁸¹ É importante considerar as implicações de um compromisso para toda a vida com uma DSG por parte de um indivíduo com DC e diabetes sem sintomas, e a decisão de levar a cabo biópsias do duodeno para confirmação da patologia gastrointestinal deve ser discutida com os pais e a criança.

Existem desafios à implementação mais alargada dos limites dos testes com propósitos diagnósticos que incluem a falta de padronização internacional, a variabilidade dos testes bem como fatores relacionados com a DC e a diabetes.^{92,93} Por exemplo, os resultados positivos do TTG-IgA na altura do rastreio podem ser transitórios e há vários reportes de normalização espontânea dos anticorpos da DC^{94,95} reforçando o seguimento serológico (em 3 a 6 meses) em vez do recurso imediato a uma biópsia do duodeno para verificar o diagnóstico, especialmente em indivíduos assintomáticos com diabetes.⁹⁶

Observou-se que as crianças com DM1 e DC coexistente têm baixo colesterol-HDL e colesterol-LDL elevado, taxas significativamente mais elevadas de doença da tireoide autoimune concomitante, e um risco aumentado de depressão e comportamentos característicos de perturbações alimentares. Estas associações indicam que as crianças e adolescentes com ambas as condições devem ser sujeitos a avaliações regulares dos seus perfis lipídicos séricos, um rastreio anual da função da tireoide e um rastreio regular de depressão e perturbações alimentares.⁹⁷⁻⁹⁹

Uma DSG normaliza a mucosa do intestino, conduz

frequentemente ao desaparecimento de anticorpos e tem um impacto na normalização do perfil lipídico,^{100,101} mas pode não impactar necessariamente a gestão glicêmica.^{69,75,102} Há um reporte de que a DSG está associada a maiores flutuações glicêmicas e a uma ingestão de nutrientes desadequada em jovens com DM1 e DC; por conseguinte, a gestão clínica também deve abordar a variabilidade glicêmica e a qualidade da dieta, e tanto as pessoas com diabetes como a sua equipa de cuidados na diabetes devem estar vigilantes uma vez que as necessidades de insulina podem alterar-se durante a transição para a DSG.^{103,104} Os objetivos da DSG incluem a redução do risco possível de malignidade gastrointestinal e os efeitos da má absorção subclínica que podem incluir osteoporose, deficiência de ferro e déficit de crescimento.^{69,105,106} A DC prolongada no contexto da DM1 pode estar associada a um aumento do risco de retinopatia,¹⁰⁷ e que o aumento do risco de albuminúria seja maior nos que não mantiverem uma DSG.^{108,109} Também existem reportes de um aumento do risco de complicações microvasculares e potencialmente macrovasculares nos jovens com DM1 com DC comórbida.^{110,112}

Uma importante consideração para as crianças e as suas famílias relaciona-se com o impacto no estilo de vida devido à transição para uma DSG, especialmente no contexto da diabetes. As crianças diagnosticadas com DC devem receber educação e apoio de um nutricionista pediátrico com experiência e com conhecimentos acerca da DSG. Devem ser disponibilizados materiais educacionais aos jovens com diabetes e as famílias, que abordem tanto as questões da dieta como a adaptação à DSG em casa, na escola e em contextos sociais.¹¹³ A educação online para o ensino da DSG constitui uma ferramenta útil para ensinar as famílias com DM1 e DC.¹¹⁴

A manutenção subótima de uma DSG pode estar associada a uma redução da qualidade de vida (QdV), uma pior gestão glicêmica e uma PDP inferior da altura.^{101,115} Fatores relacionados com a diabetes, como a HbA1c e os sintomas, também são contribuidores importantes para diminuir a QdV em jovens com DM1 com ambas as doenças.¹¹⁶

A prevalência de DC aumenta entre os familiares de primeiro grau de crianças com DM1, e consequentemente os membros da família de uma criança com DC recém diagnosticada também devem ser rastreados.⁹⁶

4.4 Insuficiência adrenal primária (doença de Addison)

Até 2% das pessoas com DM1 têm auto-anticorpos anti-adrenais detetáveis.^{42,117,118} Os haplótipos HLA DRB1*04-DQB1*0302 (principalmente o DRB1*0404) e DRB1*0301-DQB1*0201 definem os indivíduos com risco elevado de auto-imunidade adrenal,¹¹⁹ enquanto a homoziguidade para o polimorfismo 5.1 do gene MHC (HLA) de classe I relacionado com a cadeia A (MICA) define os indivíduos com maior risco de progressão para doença de Addison manifesta.¹²⁰ Uma pessoa com DM1 que tenha o alelo DRB*0404 e anticorpos contra a 21-hidroxilase tem um risco 100 vezes maior de desenvolver doença de Addison. A insuficiência adrenal pode estar associada à DM1 como parte das síndromes poliglandulares auto-imunes (APS-1 e APS-2).¹²¹ A síndrome de imunodeficiência, polioendocrinopatia e enteropatia X frágil (IPEX) é uma doença poliendócrina monogénica extremamente rara que se apresenta no período perinatal ou na infância com a diabetes (com uma prevalência global de 60%) ou diarreia crónica

devido à enteropatia autoimune. Outras manifestações são dermatite eczematosa, hipotireoidismo autoimune, citopenias autoimunes e glomerulonefrite devido a uma mutação no gene *forkhead box P3* (FOX-P3), que codifica um fator de transcrição do desenvolvimento e funcionamento das células T reguladoras.^{122,123}

Suspeita-se da doença de Addison pelo quadro clínico de hipoglicemia frequente, diminuição inexplicada das necessidades de insulina, aumento da pigmentação da pele, lassidão, perda de peso, hiponatremia e hipercalemia bem como infeções graves ou recorrentes.¹²⁴ O diagnóstico é confirmado pela demonstração de uma baixa resposta de cortisol sérico a um teste de estimulação com ACTH e anticorpos antiadrenais (21-hidroxilase) positivos. O tratamento é urgente e vitalício, consistindo na reposição com glucocorticóides e mineralocorticóides (fludrocortisona). Em crianças assintomáticas com anticorpos adrenais positivos, um aumento do nível plasmático de ACTH sugere uma falha do córtex adrenal e o desenvolvimento de insuficiência adrenal primária. Dados de mais longo prazo mostraram um risco quatro vezes maior de mortalidade em jovens com diabetes e doença adrenal, comparativamente com à diabetes isolada.¹²⁵ Estes indivíduos com diabetes requerem vigilância adicional para equilibrar os desafios dos cuidados na diabetes, otimizar os resultados metabólicos, reduzir os riscos de hipoglicemia e cetoacidose diabética, e gerir de modo adequado e prevenir crises adrenais.¹²⁶ É importante prevenir as crises adrenais através da educação, cartões de emergência e ajustes no tratamento com glucocorticóides (dose de glucocorticóides de sos) em caso de doença médica intercorrente, trauma, cirurgia ou procedimentos invasivos, bem como identificar e tratar crises adrenais de modo atempado.¹²⁶

4.5 Gastrite autoimune

Os anticorpos anticélula parietal (APCA) são os principais marcadores imunológicos da gastrite autoimune e reagem contra a ATPase H+/K+ das células parietais gástricas.^{118,127} A lesão crónica da bomba de prótons pode resultar em hipo ou acloridria, hipergastrinemia e anemia por deficiência de ferro devido à diminuição da secreção gástrica e da absorção de ferro.¹²⁸ Os APCA também podem inibir a secreção do fator intrínseco, levando a uma deficiência de vitamina B12 e anemia perniciosa.¹²⁹ A DM1 está associada a um risco aumentado de anticorpos anticélula parietal positivos,¹³⁰ com taxas de prevalência em crianças entre 5,3% e 7,5%.¹³¹⁻¹³³ Os médicos devem estar atentos à possibilidade de APCA em crianças e adolescentes com DM1 em casos de anemia pouco evidente (microcítica e macrocítica) ou sintomas gastrointestinais, mas não se recomenda o rastreio de rotina. Nos jovens com diabetes com APCA positivos, devem ser avaliados o hemograma, o estado do ferro e o estado da vitamina B12. Se o indivíduo com diabetes e APCA positivos tiver sintomas gastrointestinais, deve ser considerada a realização de uma gastroscopia.

4.6 DM1 e doenças sistémicas autoimunes

Para além das doenças auto-imunes órgão-específicas, outras doenças autoimunes não órgão-específicas ou sistémicas, como a AIJ, a síndrome de Sjögren, a psoríase e a sarcoidose, também podem desenvolver-se em indivíduos com DM1.¹³⁴ Em crianças com DM1, a

AIJ é a doença autoimune não órgão-específica encontrada com mais frequência.¹³⁴ A doença afeta as meninas duas vezes mais do que os meninos. Há uma evidência crescente de que a AIJ e a DM1 têm uma origem genética comum, que está associada a uma mutação no gene PTPN22, que codifica uma enzima que inibe a via de ativação das células T.¹³⁵ A síndrome de Sjögren é uma doença autoimune sistêmica que afeta sobretudo as glândulas lacrimais e salivares. O espectro da doença varia desde a síndrome de secura até à doença sistêmica das glândulas exócrinas. Há reportes de casos isolados de DM1 em indivíduos com síndrome de Sjögren.¹³⁶

4.7 Doenças autoimunes combinadas: APS e APECED

A co-ocorrência de vitiligo e outras doenças autoimunes deve levantar a desconfiança de um diagnóstico de APS, uma endocrinopatia autoimune caracterizada pela coexistência de pelo menos duas insuficiências nas glândulas endócrinas.

A APS-1, também conhecida como poliendocrinopatia autoimune tipo 1 (APECED), é uma doença autossômica recessiva rara que se apresenta frequentemente na infância e se caracteriza pelo desenvolvimento de insuficiência adrenal, candidíase mucocutânea crônica e hipoparatiroidismo. É causada por uma mutação no gene regulador autoimune (AIRE) no cromossoma 21q22.3.^{137,138} O diagnóstico clínico é definido pela presença de pelo menos dois componentes da tríade clássica, incluindo candidíase mucocutânea crônica, hipoparatiroidismo crônico e insuficiência adrenal. Outras características comuns da doença são hipogonadismo hipergonadotrópico, alopecia, vitiligo, hepatite autoimune, DM1 e disfunção gastrointestinal.¹³⁹

A APS-2, que é muito mais comum do que a APS-1 e geralmente começa mais tarde na vida do que a APS-1, é definida pela combinação de pelo menos duas de três doenças no mesmo indivíduo: insuficiência adrenal autoimune, DM1 e doença autoimune da tireoide. A APS-2 também pode estar associada a deficiência de IgA, doença de Graves, hipotireoidismo primário, hipogonadismo, hipopituitarismo, doença de Parkinson, miastenia gravis, DC, vitiligo, alopecia, anemia perniciosa e síndrome da pessoa rígida. A APS-2 está normalmente associada a alelos de HLA de classe II, particularmente o DRB1*0401 e o DRB1*0404.¹²² A prevalência de DM1 é de 4 a 20% na APS-1 e de 60% na APS-2.^{140,141} Aproximadamente 3 a 8% dos indivíduos com diabetes ou doença autoimune da tireoide têm DC.¹⁴² A predominância do sexo feminino para o masculino em jovens com DM1 e doença da tireoide é muito maior (6,4:1) do que a proporção em jovens apenas com diabetes (1:1).

5. DOENÇAS DA PELE RELACIONADAS COM A DM1

5.1 Doenças da pele relacionados com a terapêutica da diabetes e a utilização crônica de dispositivos

5.1.1 Lipodistrofia induzida pela insulina (lipohipertrofia e lipoatrofia)

A lipodistrofia induzida pela insulina continua a ser uma complicação significativa no tratamento da diabetes. A LH e a LA são complicações

dermatológicas bem conhecidas da administração de insulina subcutânea.¹⁴³ É importante que os médicos estejam conscientes e que reconheçam estas complicações cutâneas relacionadas com a insulina.¹⁴⁴

Lipohipertrofia

A lipohipertrofia é uma complicação frequente da terapêutica com insulina, caracterizada por endurecimento e inchaço indolores causados por lesões fibrosas e pouco vascularizadas no tecido adiposo subcutâneo, confinadas aos locais de injeção de insulina usados frequentemente.¹⁴⁵ Um estudo recente mostrou que na DM1 estão associados à lipodistrofia níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias e anticorpos anti-insulina.¹⁴⁶

Os fatores etiológicos incluem o traumatismo dos tecidos causado por uma técnica de injeção pouco rigorosa, rotação insuficiente do local de injeção, injeções repetidas numa área reduzida e a reutilização ou comprimento excessivo das agulhas. A insulina também tem um efeito anabólico direto sobre pontos localizados da pele, levando à síntese de gordura e proteínas, o que contribui para a patogênese da LH.¹⁴⁷ Uma vez que as áreas lipohipertróficas são relativamente indolores, é frequente os jovens com diabetes continuarem a usar a mesma área em vez de mudarem para um local novo, mais sensível. As alterações cutâneas iniciais podem ser subtis e manifestarem-se apenas através do espessamento da pele. Isto pode passar facilmente despercebido numa inspeção visual e recomenda-se a palpação da pele nas áreas usadas para a injeção, para observar os nódulos moles, semelhantes a lipomas.¹⁴⁸

A LH tem consequências significativas, incluindo a gestão subótima da glicose e a variabilidade glicêmica, que podem aumentar o risco de complicações da diabetes.¹⁴⁹ Além disso, a LH está associada a um aumento das doses de insulina de até 25% devido à redução da absorção de insulina e às flutuações glicêmicas variáveis relacionadas com a duração variável da ação da insulina.¹⁵⁰ Em um estudo, verificou-se que as pessoas com diabetes com LH tinham um risco sete vezes maior de hipoglicemia inexplicada imprevisível do que as pessoas sem LH.¹⁴⁴

A LH pode ser prevenida através de uma técnica adequada de injeção de insulina, incluindo a rotação regular do local de injeção e uma reutilização limitada da agulha de insulina.¹⁵¹ As agulhas devem ser tão curtas quanto possível para minimizar o traumatismo dos tecidos e evitar a administração intramuscular inadvertida, especialmente em indivíduos magros.¹⁵² As agulhas de 4 mm estão associadas ao menor risco de causar traumatismo dos tecidos e injeção intramuscular inadvertida; no entanto, a escolha do tamanho da agulha deve ser individualizada.¹⁵³

A ecografia tem sido usada para avaliar a LH induzida pela insulina.¹⁵⁴ O método é mais sensível do que a palpação; a LH foi confirmada através de ecografia em mais de 80% dos casos. Em indivíduos com diabetes e LH disseminada significativa, a ecografia pode ser usada para encontrar locais adequados para as injeções (“mapeamento para injeção por ecografia”). Na prática, o exame físico dos locais de injeção para detetar a presença de LH constitui uma componente chave no tratamento das crianças com DM1. Os indivíduos com diabetes também devem ser ensinados a examinar os seus próprios locais de injeção e a detetar LH.¹⁵⁵

Lipoatrofia

A LA é uma forma de lipodistrofia localizada, caracterizada pela perda localizada de tecido adiposo subcutâneo no local da injeção de insulina. Parece ser o resultado de uma reação lipolítica a impurezas ou outros componentes de algumas preparações de insulina, uma vez que a sua prevalência caiu para apenas 1 a 2% com o aumento do uso de insulina purificada.^{156,157}

O mecanismo da LA é pouco compreendido; parece provável uma patogénese imunológica, e é observada com mais frequência em indivíduos com diabetes que apresentam outras evidências de autoimunidade.¹⁵⁸ Outras teorias de causalidade incluem criotrauma devido à refrigeração da insulina, trauma mecânico devido ao ângulo da injeção, contaminação da superfície da pele pelo álcool, ou a hiperprodução de fator de necrose tumoral alfa no local por macrófagos induzida pela insulina injetada.¹⁵⁹ O uso repetido do mesmo local de injeção de insulina e a utilização múltipla da mesma agulha na caneta aumentam o risco de LA.¹⁶⁰

As opções de tratamento são limitadas e incluem a mudança do local de injeção ou da cânula de infusão e a troca de análogos de insulina;¹⁶¹ no entanto, isto nem sempre conduz à resolução completa das lesões.^{162,163} Foi reportado que o tratamento com esteroides, administrados por via oral (prednisolona de baixa dosagem diária)¹⁶² ou a injeção de dexametasona¹⁶³ e cromoglicato de sódio¹⁶⁷ nas lesões lipoatróficas teve sucesso em casos anedóticos.^{164,165}

5.1.2 Manifestações dermatológicas de dispositivos tecnológicos da diabetes: infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI) e monitores contínuos de glicose (MCG)

Os dispositivos de ISCI e os MCG são amplamente usados em jovens com DM1 como terapêutica padrão ou como parte de um sistema de circuito fechado, uma vez que podem melhorar a gestão glicêmica e aumentar a flexibilidade do tratamento.¹⁶⁶ Com o aumento da sua popularidade, é frequente o reporte de um vasto número de reações cutâneas e complicações dermatológicas aos dispositivos de ISCI e aos MCG. Outros problemas cutâneos específicos dos dispositivos de MCG e de ISCI são descritos nas Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 16, Tecnologias da diabetes: monitoração da glicose, e Capítulo 17, Tecnologias da diabetes: administração de insulina.

A frequência das reações cutâneas reportadas entre os utilizadores pediátricos de MCG tem uma variação individual significativa e foram reportados problemas cutâneos em 39% destes,¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ o que pode afetar a gestão e constituir uma barreira à utilização consistente destes sistemas a longo prazo. Uma revisão sistemática recente de complicações cutâneas em utilizadores de MCG, a partir de dados de ensaios clínicos reportou eritema (55%), prurido (11%) e endurecimento (9%).¹⁷⁰ Entre os utilizadores de bombas de insulina, foram observadas reações eczematosas localizadas no local de inserção do conjunto de infusão em 14% dos jovens de um estudo¹⁷¹ e um inquérito a 143 jovens documentou que quase metade da coorte relatou eczema não específico.¹⁷²

Uma história de atopia e o tipo de adesivo usado num dispositivo desempenham um papel chave no desenvolvimento de dermatite de contacto alérgica. Os monómeros de acrilato, que incluem cianoacrilatos de etilo, bem como o acrilato de isobornilo (IBOA), são

componentes comuns na preparação de adesivos, que se sabe serem fortes causadores de dermatite de contacto.^{173,174} Além disso, pode ocorrer dermatite de contacto nos adesivos do fabricante de colofónio e N,N-dimetilacrilamida.¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ A leucodermia adquirida (áreas localizadas de despigmentação) foi descrita com o contacto direto com a pele e tem sido associada à substância despigmentadora éter monometílico de hidroquinona (HMME).¹⁷⁷ São necessárias alterações no fabrico para melhorar a respirabilidade e reduzir a humidade retida que contribui para as reações cutâneas observadas com as tecnologias actuais.¹⁷⁸ Recentemente, foram apresentadas iniciativas para uma rotulagem completa e rigorosa da composição química dos dispositivos.¹⁷⁹

A cicatrização é outra complicação dermatológica potencial do MCG e da ISCI e parece ser mais comum na ISCI. A cicatrização manifesta-se como pequenas lesões hipo ou hiperpigmentadas de tecido fibroso. Apesar de não estar claro se as cicatrizes afetam a precisão dos sensores ou a absorção de insulina, estas podem perturbar o processo de inserção dos sensores ou das cânulas, pelo que as áreas com cicatrizes devem, portanto, ser evitadas.^{159,180}

A ISCI pode conduzir a lipodistrofia, enquanto a LA é menos comum do que a LH.^{160,163} Não se acredita que a utilização do MCG contribua para a lipodistrofia e um estudo indicou que a precisão do MCG não fica comprometida na LH.¹⁸¹

A prevenção destas complicações relacionadas com a pele inclui uma boa nutrição, hidratação, rotação do local, colocação correta do dispositivo, uma técnica de remoção adequada e cuidados profiláticos da pele para uma integridade cutânea da pele.¹⁸² A preparação da pele deve incluir uma esfoliação, rapar os pelos, e remover a oleosidade antes da colocação dos adesivos para maximizar a adesão e minimizar a irritação. Os passos-chave incluem a limpeza adequada da pele e a secagem completa da mesma antes de tentar colocar os sensores do MCG e os cateteres da ISCI, e a utilização de barreiras adesivas, agentes de aderência ou, possivelmente, sprays de esteroides de venda livre (p. ex. fluticasona) antes da inserção em pessoas com reações prévias conhecidas.¹⁸³ A transpiração pode ser mitigada através da aplicação de antitranspirantes na pele antes da inserção.¹⁸⁴ A remoção de adesivos com a utilização de agentes de remoção também pode ser usada para minimizar os danos nos tecidos. Além disso, os indivíduos com diabetes devem ser ensinados a monitorizar os locais de inserção quanto a dor, edema, eritema, calor ou supuração.

5.1.3 Edema insulínico

O edema insulínico é uma complicação da insulino terapia que pode ocorrer logo após o início da insulino terapia intensiva em doentes recém-diagnosticados com uma gestão glicêmica subóptima¹⁸⁵ ou após doses elevadas de terapêutica insulínica em indivíduos com diabetes com défice de nutrientes.^{186,187} A verdadeira incidência do edema insulínico não é conhecida e este é relatado com mais frequência em crianças e adolescentes.¹⁸⁶ Apesar da sua natureza autolimitadora, é observado raramente com derrame pleural, insuficiência cardíaca ou edema generalizado.¹⁸⁸ O mecanismo que resulta em edema insulínico é a deficiência de insulina, que resulta num estado catabólico.^{189,190} A ressuscitação intensiva com fluidos durante a fase inicial do tratamento pode levar ao extravasamento de fluido para o tecido subcutâneo, exacerbando o edema.¹⁹¹

Para além disso, a gravidade do edema correlaciona-se negativamente com o IMC, sendo que os casos mais graves ocorreram em indivíduos com diabetes muito abaixo do peso ideal, sugerindo além disso uma correlação entre a resolução do estado catabólico após o início da insulina e o desenvolvimento de edema.¹⁹¹

É frequente o edema provocado pela insulina melhorar espontaneamente em 1 a 3 semanas e a diminuição das doses de insulina também pode ajudar a reduzir o edema.¹⁸⁶ O tratamento diurético de curta duração,¹⁸⁷ a restrição de sal e a efedrina¹⁹² foram descritos e podem ser eficazes no tratamento do edema agudo, mas raramente são indicados. O retomar da insulina necessária para a gestão da DM1 deve ser gradual e acompanhado de uma reavaliação frequente do estado dos fluidos.^{193,194}

5.2 Condições dermatológicas associadas ao diabetes

5.2.1 Necrobiose lipóidica (NL)

A necrobiose lipóidica é uma dermatite granulomatosa crónica incomum, caracterizada por placas na pele sobre a tibia com rebordos castanho-avermelhados e centros telangiectásicos atróficos castanho-amarelados.^{195,196} A prevalência da NL varia entre 0,3 e 1,2% nos jovens com diabetes mellitus,¹⁹⁷ dos quais dois terços têm DM1. A NL é, de um modo geral, assintomática, a não ser que esteja ulcerada e for dolorosa em 25 a 33% dos casos.¹⁹⁸ A NL é mais comum nos indivíduos do sexo feminino do que no masculino.¹⁹⁹

ANL surge geralmente durante o início ou meados da idade adulta,²⁰⁰ embora existam alguns estudos que reportaram casos na infância e em adolescentes.^{201,202} A região pré-tibial é a área tipicamente afetada e as lesões só ocorrem raramente nas mãos, dedos, face, antebraços e couro cabeludo¹⁹⁹ e, conforme recentemente reportado, também no tronco.²⁰³ Tem sido sugerido que a NL constitui possivelmente uma manifestação de microangiopatia, mas o impacto da gestão subótima da glicose como fator causal para o desenvolvimento e progressão da lesão de NL continua a ser controverso e há dados disponíveis limitados na população pediátrica.²⁰⁴

O tratamento da NL constitui um desafio; a terapêutica inicial inclui corticosteroides tópicos intralesionais ou sistémicos, mas as respostas variam. Aproximadamente 17% dos casos regridem espontaneamente ao fim de 8 a 12 anos.²⁰⁵ Alguns autores reportaram um efeito benéfico com a cessação tabágica e a melhoria da gestão da glicose sanguínea.²⁰⁶

Em reportes de casos, a doxiciclina,²⁰⁷ os agentes anti-TNF α ²⁰⁸ e os inibidores da JAK1/2²⁰⁹ apresentaram resultados promissores na gestão desta doença.

5.2.2 Vitiligo

O vitiligo vulgar, ou despigmentação da pele, ocorre com maior frequência em pessoas com DM1; 1 a 7% de todos os indivíduos com diabetes têm vitiligo, comparativamente a 0,2 a 1% da população em geral.²¹⁰ A correlação significativa entre o vitiligo e a DM1 pode resultar de uma patogênese semelhante de destruição autoreactiva citotóxica mediada pelas células T em ambas as doenças.²¹¹ A destruição dos melanócitos pode ser mediada por células T CD8 citotóxicas. As determinações dos níveis de 25-hidroxivitamina D e a suplementação devem ser consideradas, uma vez que a deficiência de vitamina D é comum nas pessoas com vitiligo.²¹² O tratamento do

vitiligo é frequentemente insatisfatório. Os indivíduos com diabetes devem ser aconselhados a evitar o sol e a usarem protetores solares de largo espectro. Para o vitiligo localizado, são preferíveis os corticosteroides tópicos ou os cremes à base de inibidores da calcineurina, enquanto o tratamento com UVB pode ser eficaz no vitiligo generalizado.²¹³

5.2.3 Outras doenças da pele relacionadas com a diabetes

Outras doenças da pele associadas à diabetes incluem granuloma anular, dermatia diabética, dermatose perfurante adquirida e bullosis diabetorum, ou bolhas diabéticas. Existem ainda outros problemas da pele que ocorrem com maior frequência em indivíduos com diabetes, como prurido, xerose, líquenes planos, bolhinhas nos dedos e marcas na pele.^{148,214} A hiperglicemia provoca alterações metabólicas e imunológicas significativas, de modo que pessoas com diabetes tendem a ser mais suscetíveis a infeções cutâneas.²¹⁴

5.2.4 Mobilidade articular limitada na diabetes infantil

A causa da mobilidade limitada das articulações (MLA) é a deposição de colagénio anormal nos tecidos conjuntivos em redor das articulações. Esta doença também é conhecida por queiroartropatia diabética e está associada a diabetes mellitus de longa duração e gestão subótima da diabetes. A prevalência é de 8 a 58% em indivíduos com diabetes²¹⁵ e aumenta com a idade.^{216,217} O risco de desenvolver MLA está relacionado com níveis mais elevados de HbA1c.²¹⁶

As alterações da MLA começam nas articulações metacarpofalângicas (MCF) e interfalângicas proximais (IFP) do dedo mindinho e estendem-se radialmente; e em alguns casos, estão envolvidas as articulações interfalângicas distais (IFD). A limitação é indolor e não incapacitante na maioria dos casos. Os indivíduos com diabetes podem apresentar uma incapacidade para pressionar firmemente as superfícies palmares das mãos uma contra a outra (“sinal da oração”) ou contra a superfície de uma mesa quando os antebraços estão perpendiculares à superfície da mesa (“sinal do tempo de mesa”).²¹⁸ Estas alterações ocorrem como resultado da expansão periarticular do tecido conjuntivo. Em um estudo recente, a mobilidade da articulação do tornozelo (MAT) foi avaliada utilizando um inclinómetro e verificou-se que estava significativamente reduzida em jovens com DM1, e tanto a flexão plantar como a dorsiflexão eram significativamente mais reduzidas nos indivíduos com diabetes do que no grupos de controle.²¹⁹

A MLA está fortemente associada a alterações microvasculares²²⁰ e macrovasculares e o diagnóstico de MLA deve desencadear um despiste de sequelas relacionadas.²²¹ Não existe tratamento curativo. As pessoas sintomáticas com diabetes podem beneficiar do uso de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides ou da injeção direta de corticosteróides.²²² A melhor forma de gerir a MLA é melhorar a gestão da glicemia e fazer alongamentos regulares para manter e minimizar as limitações adicionais na mobilidade articular.²²³ Os tratamentos médicos direcionados à formação de produtos finais glicosilados acumulados no colagénio e noutros tecidos conjuntivos, que se diz serem responsáveis pelo desenvolvimento de MLA, não têm tido sucesso até agora.²¹⁵

6. A SAÚDE ÓSSEA E A DIABETES TIPO 1

A acumulação de evidências sugere que a densidade mineral óssea (DMO), a estrutura óssea, o risco de fraturas e os marcadores da renovação óssea (BTM) e o metabolismo ósseo são alterados pela DM1. Os resultados publicados são, no entanto, contraditórios devido à heterogeneidade das populações estudadas em relação às faixas etárias, aos resultados metabólicos e ao método de avaliação da DMO. Tem sido repetidamente demonstrado que a DM1 está associada a um risco acrescido de fratura.^{224,225}

Uma coorte de base populacional referiu que o risco de fraturas incidentais em indivíduos com diabetes era mais elevado ao longo da vida e impactava ambos os sexos de igual forma. Na infância (0-19 anos), o risco aumentado de todos os tipos de fratura foi superior em 14% (intervalo entre 1 e 29%) e observou-se o dobro da taxa em adultos com DM1, comparativamente aos controlos saudáveis.²²⁴ O risco do aumento na taxa de fratura parece estar associado a uma DMO mais baixa; no entanto, também podem estar em jogo outros fatores.²²⁶⁻²³⁰

Apesar do risco mais elevado de fratura, uma densidade óssea anormal avaliada por dupla absorciometria de raio-X (DXA) nem sempre é consistentemente baixa em jovens e adultos com DM1, com vieses potenciais incluindo o estado púbere, a duração da diabetes, e os diferentes métodos de avaliação da DMO.^{226,231-234} No entanto, a

diminuição da DMO trabecular foi demonstrada em medições levadas a cabo através de TAC quantitativa periférica (TACQp), que avaliou as alterações ósseas volumétricas,^{235,236} e foi reportada uma alteração da microestrutura esquelética em meninas em idade púbere com DM1, com DMO normal.²³⁷ Os dados sugerem que a doença microvascular é mediadora de alterações microarquitetónicas através do aumento da porosidade cortical e está associada a menor renovação óssea. Não há evidência direta que associe a microangiopatia à incidência de fracturas.²³⁸ Por último, foi demonstrado que um índice de saúde óssea²³⁹ e a geometria óssea se encontram alterados nas crianças com DM1 e que estão associados aos marcadores de renovação óssea.²⁴⁰

Além disso, é provável que a acumulação óssea anormal (densidade e qualidade) da DM1²⁴¹ tenha uma etiologia multifatorial, envolvendo uma redução da formação óssea e uma qualidade óssea anormal.

O efeito dos níveis de HbA1c elevados tem sido consistentemente demonstrado como estando associado a uma baixa DMO^{231,232,234,242} verificada numa meta-análise conduzida em 2021;²⁴³ no entanto, esta observação não foi confirmada por outra meta-análise recente.²⁴⁴ Conforme descrito em detalhe acima, as comorbilidades como a DC e a disfunção da tireoide também podem afetar negativamente a saúde óssea na DM1,²³⁰ mas a verdadeira extensão do seu impacto em crianças e adolescentes não está esclarecida.²⁴⁵

Tabela 1. Resumo das complicações mais comuns e doenças associadas em crianças e adolescentes com diabetes tipo 1.

| Doença autoimune comórbida | Sintomas | Fatores de risco | Rastreo e testes confirmatórios | Recomendações de rastreo |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doenças da tiróide | | | | |
| <i>Tireoidite de Hashimoto</i> | Crescimento linear lento Bócio indolor Fadiga Intolerância ao frio Bradycardia Aumento de peso Pode ocorrer hipoglicemia | Idade Duração da DM1 Presença de autoanticorpos anti-GAD DC | Anticorpos antitireoperoxidase, anticorpos antitiroglobulina, TSH, T4 ou T4 livre | No diagnóstico (após a gestão da glicose ser atingida): anticorpos antitireoperoxidase e anticorpos antitiroglobulina, TSH A cada 2 anos: TSH (mais cedo se houver anticorpos antitireoideos positivos no diagnóstico ou com sintomas) |
| <i>Doença de Graves</i> | Perda de peso Apetite normal/aumentado Palpitações Intolerância ao calor Bócio Proptose Gestão glicêmica subótima | Idade Duração da DM1 Presença de autoanticorpos anti-GAD | Imunoglobulina estimulante da tireoide, TSH, T4 ou T4 livre, T3 | Relacionadas com os sintomas |

| Doenças gastrointestinais | | | | |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Doença celíaca</i> | Na maioria das vezes assintomática Hipoglicemia Défice de crescimento linear Diarreia Náuseas, vômitos, dor abdominal | Familiar de primeiro grau afetado Outra doença auto-imune | Anticorpos anti-transglutaminase tissular Anticorpos anti-endomísio | Primeiro ano de diagnóstico Em intervalos de 2 a 5 anos (mais cedo se sintomático ou se tiver familiar de primeiro grau com DC) |
| <i>Doença gástrica autoimune</i> | Na maioria das vezes assintomática Anemia (anemia perniciosa ou anemia por deficiência de ferro) | Autoimunidade da tireoide Persistência dos títulos de auto-anticorpos anti-GAD | Autoanticorpos das células parietais (PCA) Hemograma, vitamina B12, ferritina, gastrina | Relacionadas com os sintomas |
| Insuficiências | | | | |
| <i>Insuficiência adrenal primária (doença de Addison)</i> | Hipoglicemia Fadiga Náuseas Perda de peso Desejo de sal Hipotensão postural Pele e mucosas hiperpigmentadas | Familiar em primeiro grau com a doença | Anticorpos anti-21-hidroxilase, ACTH plasmático, cortisol sérico às 8 da manhã, eletrólitos, atividade da renina plasmática | Relacionadas com os sintomas |
| Doenças da pele | | | | |
| <i>Vitiligo</i> | Despigmentação acentuada da pele, afetando as extremidades, o rosto, o pescoço e o tronco | Síndrome poliglandular auto-imune da tireoide (APS) e deficiência de vitamina D | Diagnóstico clínico | Relacionadas com os sintomas |
| <i>Alopécia</i> | Manchas de queda de cabelo não cicatriciais, redondas e/ou ovais | Síndrome autoimune poliglandular tipo 2 | Diagnóstico clínico | Relacionadas com os sintomas |
| Doenças do colagénio | | | | |
| <i>Artrite idiopática juvenil</i> | Inflamação da(s) articulação(ões) caracterizada por inchaço, limitação da amplitude de movimentos, sensibilidade; os sintomas devem estar presentes durante pelo menos 6 semanas | | Diagnóstico clínico | Relacionadas com os sintomas |
| <i>Síndrome de Sjögren</i> | Xeroftalmia (olhos secos) e xerostomia (boca seca); parotidite recorrente, com envolvimento de outros órgãos | | Diagnóstico clínico | Relacionadas com os sintomas |
| <i>Psoríase</i> | Doença de pele com manchas em relevo, vermelhas e irregulares cobertas por escamas prateadas | | Diagnóstico clínico | Relacionadas com os sintomas |
| <i>Sarcoidose</i> | Granulomas não caseosos, predominantemente nos gânglios linfáticos, pulmões, olhos e pele. | | Diagnóstico clínico | Relacionadas com os sintomas |
| <i>Esclerodermia diabetorum</i> | Espessamento da pele com um aspeto característico de “casca de laranja” | | Diagnóstico clínico | Relacionadas com os sintomas |

DC: Doença celíaca, GAD: Antidescarboxilase do ácido glutâmico; DM1: diabetes mellitus tipo 1; TSH: hormona estimulante da tireoide; T4: tiroxina; ACTH: hormona adrenocorticotrópica.

A influência do metabolismo da glicose na regulação do metabolismo ósseo parece ser complexa e ainda não é totalmente conhecida. Os marcadores do metabolismo ósseo (BTM) parecem estar afetados na DM1 juvenil.²⁴⁶ Foram detetadas alterações nos BTM logo no período de lua-de-mel da DM1 em crianças e adolescentes²⁴⁷ tendo sido descritas associações entre a reabsorção óssea e o aumento da sensibilidade à insulina.²⁴⁸ Os BTM também parecem ser afetados por uma duração mais prolongada da DM1,²⁴⁹ o que demonstra um aumento da reabsorção óssea através de níveis aumentados do gene RANKL e níveis mais baixos do gene OPG em 71 indivíduos com DM1 com idades entre 5 e 18 anos, comparativamente a 50 controles; no entanto, os dados relativos à relação OPG/RANKL são contraditórios na literatura. Outro estudo pediátrico demonstrou que níveis mais elevados de CTX (outro marcador de reabsorção óssea) nas z-scores de 173 crianças e adolescentes com DM1 com idades compreendidas entre 7 e 18 anos, estão associados a níveis mais baixos de HbA1c, o que também sugere uma interação entre o metabolismo ósseo e o metabolismo da glicose.²⁵⁰

A avaliação regular da saúde óssea através da densitometria óssea ainda é controversa e não recomendada. Em populações específicas, como a população com DC, deve ser considerada a avaliação da saúde óssea, uma vez que os mecanismos envolvidos na DMO anormal da DC associada à DM1 podem não ser apenas devidos a uma absorção deficiente de cálcio ou vitamina D, mas incluir também vias inflamatórias. Em todos os jovens com DM1, uma nutrição adequada, incluindo cálcio, a manutenção de níveis normais de vitamina D, evitar o tabagismo e fazer exercício regular com pesos são importantes para a saúde óssea; no entanto, são necessários mais estudos de intervenção.²⁵¹ O rastreio da deficiência de vitamina D, particularmente nos grupos de alto risco (DC, doença autoimune da tireoide, tom de pele mais escuro), deve ser considerado em jovens com DM1.

7. SAÚDE ORAL

Os jovens com DM1 têm um risco acrescido de problemas de saúde oral, incluindo doença periodontal, gengivite, infeções orais e cáries, com um risco mais elevado para os que apresentam HbA1c mais elevada.²⁵²⁻²⁵⁵ Os níveis elevados de glicose sanguínea contribuem para um fluxo salivar reduzido, o que contribui para a degradação da dentição e a perda óssea periodontica. Além disso, existe evidência de que os níveis elevados de mediadores pró-inflamatórios da diabetes controlada de modo subótimo e o estresse oxidativo dos tecidos gengivais das pessoas com diabetes, desempenham um papel na destruição periodontal aumentada observada.²⁵⁶ Os tratamentos da hipoglicemia, como as bebidas gaseificadas açucaradas e os doces, também podem aumentar o risco de degradação dos dentes. Nos adultos com DM1, a gestão glicêmica subótima está associada a um risco aumentado de perda de dentes no futuro.²⁵⁷ Apesar do risco aumentado, existe alguma evidência de que as crianças com diabetes têm práticas de higiene oral inferiores ao padrão aceite.²⁵³ Por isso, como parte dos cuidados preventivos, recomenda-se a manutenção da saúde oral e o exame dentário regular em jovens com DM1.

Referências bibliográficas:

- 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.
- Bonfigli W, Kapellen T, Dost A, et al. Growth in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2012;160(6):900-903.e902.
- Giannini C, Mohn A, Chiarelli F. Growth Abnormalities in Children with Type 1 Diabetes, Juvenile Chronic Arthritis, and Asthma. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:265954.
- Shapiro MR, Wasserfall CH, McGrail SM, et al. Insulin-Like Growth Factor Dysregulation Both Preceding and Following Type 1 Diabetes Diagnosis. *Diabetes*. 2020;69(3):413-423.
- Shpitzer H, Lazar L, Shalitin S, Phillip M, Vries LDJJoD. Good glycaemic control at puberty in boys with type 1 diabetes is important for final height. *J Diabetes*. 2021 Dec;13(12):998-1006
- Marcovecchio ML, Heywood JJ, Dalton RN, Dunger DB. The contribution of glycaemic control to impaired growth during puberty in young people with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(4):303-308.
- Svensson J, Schwandt A, Pacaud D, et al. The influence of treatment, age at onset, and metabolic control on height in children and adolescents with type 1 diabetes-A SWEET collaborative study. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(8):1441-1450.
- Bizzarri C, Timpanaro TA, Matteoli MC, Patera IP, Cappa M, Cianfarani S. Growth Trajectory in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: The Impact of Insulin Treatment and Metabolic Control. *Hormone Research in Paediatrics*. 2018;89(3):172-177.
- Fitzpatrick E, Cotoi C, Quaglia A, Sakellariou S, Ford-Adams ME, Hadzic N. Hepatopathy of Mauriac syndrome: a retrospective review from a tertiary liver centre. *Arch Dis Child*. 2014;99(4):354-357.
- Lombardo F, Passanisi S, Gasbarro A, Tuccari G, Ieni A, Salzano G. Hepatomegaly and type 1 diabetes: a clinical case of Mauriac's syndrome. *Italian Journal of Pediatrics*. 2019;45(1):3.
- MacDonald MJ, Hasan NM, Ansari IU, Longacre MJ, Kendrick MA, Stoker SW. Discovery of a Genetic Metabolic Cause for Mauriac Syndrome in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(7):2051-2059.
- Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S, et al. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey. *Arch Dis Child*. 2014.
- DCCT Research Group (Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986.
- Redondo MJ, Foster NC, Libman IM, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in youth with type 1 diabetes and elevated body mass index. *Acta Diabetologica*. 2016;53(2):271-277.
- Cho YH, Craig ME, Jopling T, Chan A, Donaghue KC. Higher body mass index predicts cardiac autonomic dysfunction: A longitudinal study in adolescent type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018.
- DuBose SN, Hermann JM, Tamborlane WV, et al. Obesity in Youth with Type 1 Diabetes in Germany, Austria, and the United States. *J Pediatr*. 2015;167(3):627-632.e621-624.
- De Keukelaere M, Fieuws S, Reynaert N, et al. Evolution of body mass index in children with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 2018;177(11):1661-1666.
- Phelan H, Foster NC, Schwandt A, et al. Longitudinal trajectories of BMI z-score: an international comparison of 11,513 Australian, American and German/Austrian/Luxembourgian youth with type 1 diabetes. *Pediatric Obesity*. 2020;15(2):e12582.
- Schwandt A, Kuss O, Dunstheimer D, et al. Three-Variate Longitudinal Patterns of Metabolic Control, Body Mass Index, and Insulin Dose during Puberty in a Type 1 Diabetes Cohort: A Group-Based Multitrait Trajectory Analysis. *The Journal of Pediatrics*. 2020;218:64-71.e63.
- Libman IM, Miller KM, DiMeglio LA, et al. Effect of Metformin Added to Insulin on Glycemic Control Among Overweight/Obese Adolescents With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2015;314(21):2241-2250.
- Markowitz JT, Lowe MR, Volkening LK, Laffel LM. Self-reported history of overweight and its relationship to disordered eating in adolescent girls with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2009;26(11):1165-1171.
- Marlow AL, Rowe CW, Anderson D, et al. Young children, adolescent girls and women with type 1 diabetes are more overweight and obese than reference populations, and this is associated with increased cardiovascular risk factors. *Diabetic Medicine*. 2019;36(11):1487-1493.
- Reinehr T, Dieris B, Galler A, et al. Worse Metabolic Control and Dynamics of Weight Status in Adolescent Girls Point to Eating Disorders in the First Years after Manifestation of Type 1 Diabetes Mellitus: Findings from the Diabetes Patienten Verlaufsdocumentation Registry. *J Pediatr*. 2019;207:205-212. e205.
- Codner E, Cassorla F. Puberty and ovarian function in girls with type 1 diabetes mellitus. *Hormone Research*. 2009;71(1):12-21.
- Cho YH, Craig ME, Srinivasan S, et al. Heart rate variability in pubertal girls with type 1 diabetes: its relationship with glycaemic control, insulin resistance and hyperandrogenism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(6):818-824.
- Codner E, Iñiguez G, López P, et al. Metformin for the treatment of hyperandrogenism in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Hormone Research in Paediatrics*. 2013;80(5):343-349.
- Nathan N, Sullivan SD. The Utility of Metformin Therapy in Reproductive-Aged Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Curr Pharm Biotechnol*. 2014;15(1):70-83
- Schweiger BM, Snell-Bergeon JK, Roman R, McFann K, Klingensmith GJ. Menarche delay and menstrual irregularities persist in adolescents with type 1 diabetes. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*. 2011;9:61.
- Picardi A, Cipponeri E, Bizzarri C, Fallucca S, Guglielmi C, Pozzilli P. Menarche in type 1 diabetes is still delayed despite good metabolic control. *Fertility and Sterility*. 2008;90(5):1875-1877.
- Codner E, Cerda T. Puberty in type 1 diabetes mellitus: advances in care are associated with changes in pubertal milestones and hormone profiles. *X.J.C.O.i.E. Gaete and M. Research*: 2020;14:85-91.
- Yi Y, El Khoudary SR, Buchanich JM, et al. Women with Type 1 diabetes (T1D) experience a shorter reproductive period compared with nondiabetic women: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) study and the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause (New York, NY)*. 2021;28(6):634-641.
- Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, et al. Autoimmune Diseases in Children and Adults With Type 1 Diabetes From the T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4931-4937.
- 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. Zhenakova A, Withoff S, Wijmenga C. Clinical implications of shared genetics and pathogenesis in autoimmune diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(11):646–659.
 45. Tettey P, Simpson S, Jr., Taylor BV, van der Mei IA. The co-occurrence of multiple sclerosis and type 1 diabetes: shared aetiologic features and clinical implication for MS aetiology. *Journal of the neurological sciences*. 2015;348(1-2):126–131.
 46. Bechtold S, Blaschek A, Raile K, et al. Higher relative risk for multiple sclerosis in a pediatric and adolescent diabetic population: analysis from DPV database. *Diabetes Care*. 2014;37(1):96–101.
 47. Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2170–2175.
 48. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in Type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2014;31(2):126–135.
 49. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1211–1213.
 50. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Gruters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Archives of Disease in Childhood*. 2005;90(4):411–414.
 51. Jonsdottir B, Larsson C, Carlsson A, et al. Thyroid and Islet Autoantibodies Predict Autoimmune Thyroid Disease at Type 1 Diabetes Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1277–1285.
 52. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 2002;19(1):70–73.
 53. Joseph J, Saroha V, Payne H, et al. Thyroid function at diagnosis of type 1 diabetes. *Arch Dis Child*. 2011;96(8):777–779.
 54. Tahirovic H, Ducic V, Smajic A. Euthyroid sick syndrome in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *Acta Paediatrica Hungarica*. 1991;31(1):67–73.
 55. Brenta G, Fretes O. Dyslipidemias and hypothyroidism. *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2014;11(4):390–399.
 56. McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW, Whiteman DC, Jordan SJ. Race/Ethnicity and the prevalence of thyrotoxicosis in young Americans. *Thyroid*. 2015;25(6):621–628.
 57. Dost A, Rohrer TR, Frohlich-Reiterer E, et al. Hyperthyroidism in 276 Children and Adolescents with Type 1 Diabetes from Germany and Austria. *Hormone Research in Paediatrics*. 2015;84(3):190–198.
 58. Chan W, Wong GW, Fan DS, Cheng AC, Lam DS, Ng JS. Ophthalmopathy in childhood Graves' disease. *The British Journal of Ophthalmology*. 2002;86(7):740–742.
 59. Rivkees SA, Mattison DR. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1574–1575.
 60. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343–1421.
 61. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, et al. Prevalence of Celiac Disease in 52,721 Youth With Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents. *Diabetes Care*. 2017;40(8):1034–1040.
 62. Pham-Short A DK, Ambler G, Chan AK, Craig ME. . Coeliac disease in Type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabetic Medicine*. 2012;29(9):e286–289.
 63. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2015;136(1):e170–176.
 64. Taczanowska A, Schwandt A, Amed S, et al. Celiac disease in children with type 1 diabetes varies around the world: An international, cross-sectional study of 57375 patients from the SWEET registry. *J Diabetes*. 2021;13(6):448–457.
 65. Al-Hussaini A, Sulaiman N, Al-Zahrani M, Alenizi A, El Haj I. High prevalence of celiac disease among Saudi children with type 1 diabetes: a prospective cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:180.
 66. Srivastava A, Chaturvedi S, Dabadhghao 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 I Diabetes: Importance of Hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32(1):37–40.
 75. Sun S, Puttha R, Ghezaiel S, Skae M, Cooper C, Amin R. The effect of biopsy-positive silent coeliac disease and treatment with a gluten-free diet on growth and glycaemic control in children with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2009;26(12):1250–1254.
 76. Sud S, Marcon M, Assor E, Palmert MR, Daneman D, Mahmud FH. Celiac disease and pediatric type 1 diabetes: diagnostic and treatment dilemmas. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010:161285.
 77. Salardi S, Volta U, Zucchini S, et al. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990s: an 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2008;46(5):612–614.
 78. Puñales M, Bastos MD, Ramos ARL, et al. Prevalence of celiac disease in a large cohort of young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(4):414–420.
 79. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, Gastroenterology ACo. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656–676; quiz 677.
 80. Gould MJ, Mahmud FH, Clarke ABM, et al. Accuracy of Screening Tests for Celiac Disease in Asymptomatic Patients With Type 1 Diabetes. *The American Journal of Gastroenterology*. 2021;116(7):1545–1549.
 81. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2020;70(1):141–156.
 82. Binder E, Loinger M, Muhlbacher A, et al. Genotyping of coeliac-specific human leucocyte antigen in children with type 1 diabetes: does this screening method make sense? *Archives of disease in childhood*. 2017;102(7):603–606.
 83. Elias J, Hoorweg-Nijman JJ, Balemans WA. Clinical relevance and cost-effectiveness of HLA genotyping in children with Type 1 diabetes mellitus in screening for coeliac disease in the Netherlands. *Diabetic Medicine*. 2015;32(6):834–838.
 84. Mitchell RT, Sun A, Mayo A, Forgan M, Comrie A, Gillett PM. Coeliac screening in a Scottish cohort of children with type 1 diabetes mellitus: is DQ typing the way forward? *Archives of Disease in Childhood*. 2016;101(3):230–233.
 85. Joshi KK, Haynes A, Davis EA, D'Orsogna L, McLean-Tooke A. Role of HLA-DQ typing and anti-tissue transglutaminase antibody titers in diagnosing

- celiac disease without duodenal biopsy in type 1 diabetes: A study of the population-based pediatric type 1 diabetes cohort of Western Australia. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(5):567-573.
86. Kurién M, Leeds JS, Hopper AD, et al. Serological testing for coeliac disease in Type 1 diabetes mellitus: is immunoglobulin A level measurement necessary? *Diabetic Medicine*. 2013;30(7):840-845.
 87. Cataldo F, Marino V, Bottaro G, Greco P, Ventura A. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr*. 1997;131(2):306-308.
 88. American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, et al. 14. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S208-S231.
 89. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillière's Clinical Gastroenterology*. 1995;9(2):273-293.
 90. Weir DC, Glickman JN, Roiff T, Valim C, Leichtner AM. Variability of histopathological changes in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):207-212.
 91. Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, Bernstein CN. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointestinal Endoscopy*. 2008;67(7):1082-1087.
 92. Elitsur Y, Sigman T, Watkins R, et al. Tissue Transglutaminase Levels Are Not Sufficient to Diagnose Celiac Disease in North American Practices Without Intestinal Biopsies. *Digestive diseases and sciences*. 2017;62(1):175-179.
 93. Egner W, Shrimpton A, Sargur R, Patel D, Swallow K. ESPGHAN guidance on coeliac disease 2012: multiples of ULN for decision making do not harmonise assay performance across centres. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;55(6):733-735.
 94. 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. Warncke K, Liptay S, Frohlich-Reiterer E, et al. Vascular risk factors in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes complicated by celiac disease: results from the DPV initiative. *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, Björnses 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, Björnses P, et al. ss-cell autoantibodies, human leukocyte antigen II alleles, and type 1 diabetes in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4434-4440.
 141. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev*. 2015;14(9):781-797.
 142. Decmann A, Toke J, Csoregh E, Gaspard G, Somogyi A. Type 3 autoimmune polyglandular syndrome with multiple genetic alterations in a young male patient with type 1 diabetes mellitus. *Endokrynol Pol*. 2021;72(3):286-287.
 143. Gentile S, Strollo F, Ceriello A. Lipodystrophy and Associated Risk Factors in Insulin-Treated People With Diabetes. *Int J Endocrinol Metab*. 2016;14(2):e33997.
 144. Thewjitcharoen Y, Prasartkaew H, Tongsumrit P, et al. Prevalence, Risk Factors, and Clinical Characteristics of Lipodystrophy in Insulin-Treated Patients with Diabetes: An Old Problem in a New Era of Modern Insulin. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity*. 2020;13:4609-4620.
 145. L H. Insulin absorption from lipodystrophic areas: a (neglected) source of trouble for insulin therapy? *T J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(3):750-753.
 146. Singha A, Bhattacharjee R, Dalal BS, Biswas D, Choudhuri S, Chowdhury S. Associations of insulin-induced lipodystrophy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes mellitus using recombinant human insulin: a cross-sectional study. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism : JPEM*. 2021;34(4):503-508.
 147. Gentile S, Strollo F, Ceriello A, Group A-OITS. Lipodystrophy in Insulin-Treated Subjects and Other Injection-Site Skin Reactions: Are We Sure Everything is Clear? *Diabetes Ther*. 2016;7(3):401-409.
 148. Lima AL, Illing T, Schliemann S, Elsner P. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus: A Review. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2017;18(4):541-553.
 149. Blanco M, Hernandez MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab*. 2013;39(5):445-453.
 150. Famulla S, Hovelmann U, Fischer A, et al. Insulin Injection Into Lipohypertrophic Tissue: Blunted and More Variable Insulin Absorption and Action and Impaired Postprandial Glucose Control. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1486-1492.
 151. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, et al. New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes & Metabolism*. 2010;36:S3-S18.
 152. Hirsch L, Byron K, Gibney M. Intramuscular risk at insulin injection sites—measurement of the distance from skin to muscle and rationale for shorter-length needles for subcutaneous insulin therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(12):867-873.
 153. Bergenstal RM, Strock ES, Peremislav D, Gibney MA, Parvu V, Hirsch L.J. 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 lipodystrophy, 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 Investig Med*. 2004;52(2):104-108.
187. Mamoulakis D, Bitsori M, Galanakis E, Raissaki M, Kalmanti M. Insulin-induced oedema in children and adolescents. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2006;42(10):655-657.
188. Evans DJ, Pritchard-Jones K, Trotman-Dickenson B. Insulin oedema. *Postgrad Med J*. 1986;62(729):665-668.
189. Ehrlich S, Querfeld U, Pfeiffer E. Refeeding oedema : an important complication in the treatment of anorexia nervosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15(4):241-243.
190. Bas VN, Cetinkaya S, Agladioglu SY, et al. Insulin oedema in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2010;2(1):46-48.
191. Lee P, Kinsella J, Borkman M, Carter J. Bilateral pleural effusions, ascites, and facial and peripheral oedema in a 19-year-old woman 2 weeks following commencement of insulin lispro and detemir--an unusual presentation of insulin oedema. *Diabetic Medicine*. 2007;24(11):1282-1285.
192. Hopkins DF, Cotton SJ, Williams G. Effective treatment of insulin-induced edema using ephedrine. *Diabetes Care*. 1993;16(7):1026-1028.
193. Wong M, Balakrishnan T. Anasarca in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes: Review of the Pathophysiology of Insulin Edema. *Cureus*. 2020;12(3):e7234.
194. Rothacker KM, Kaye J. Insulin oedema and treatment-induced neuropathy occurring in a 20-year-old patient with Type 1 diabetes commenced on an insulin pump. *Diabetic Medicine*. 2014;31(1):e6-e10.
195. Sibbald C, Reid S, Alavi A. Necrobiosis Lipoidica. *Dermatol Clin*. 2015;33(3):343-360.
196. Uva L, Freitas J, Soares de Almeida L, et al. Squamous cell carcinoma arising in ulcerated necrobiosis lipoidica diabetorum. *International wound journal*. 2015;12(6):741-743.
197. Ahmed I, Goldstein B. Diabetes mellitus. *Clin Dermatol*. 2006;24(4):237-246.
198. Erfurt-Berge C, Seitz AT, Rehse C, Wollina U, Schwede K, Renner R. Update on clinical and laboratory features in necrobiosis lipoidica: a retrospective multicentre study of 52 patients. *Eur J Dermatol*. 2012;22(6):770-775.
199. Bello YM, Phillips TJ. Necrobiosis lipoidica. Indolent plaques may signal diabetes. *Postgraduate medicine*. 2001;109(3):93-94.
200. O'Toole EA, Kennedy U, Nolan JJ, Young MM, Rogers S, Barnes L. Necrobiosis lipoidica: only a minority of patients have diabetes mellitus. *The British journal of dermatology*. 1999;140(2):283-286.
201. De Silva BD, Schofield OM, Walker JD. The prevalence of necrobiosis lipoidica diabetorum in children with type 1 diabetes. *The British journal of dermatology*. 1999;141(3):593-594.
202. Hammami H, Youssef S, Jaber K, Dhaoui MR, Doss N. Perforating necrobiosis lipoidica in a girl with type 1 diabetes mellitus: a new case reported. *Dermatology online journal*. 2008;14(7):11.
203. Alkhatieb M, Mortada H. Truncal necrobiosis lipoidica diabetorum: A first case report. *Int J Surg Case Rep*. 2020;77:311-313.
204. Cohen O, Yaniv R, Karasik A, Trau H. Necrobiosis lipoidica and diabetic control revisited. *Medical hypotheses*. 1996;46(4):348-350.
205. Bonura C, Frontino G, Rigamonti A, et al. Necrobiosis Lipoidica Diabetorum: A pediatric case report. *Dermato-endocrinology*. 2014;6(1):e27790.
206. Hammer E, 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, Michatus I, Kaszkowiak M, et al. Metabolic bone markers can be related to preserved insulin secretion in children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism.* 2020;26(1):10-16.
 248. Madsen JOB, Herskin CW, Zerahn B, et al. Bone turnover markers during the remission phase in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(2):366-376.
 249. Karalazou P, Ntelios D, Chatzopoulou F, et al. OPG/RANK/RANKL signaling axis in patients with type I diabetes: Associations with parathormone and vitamin D. *Italian journal of pediatrics.* 2019;45(1):161.
 250. Madsen JOB, Herskin CW, Zerahn B, et al. Decreased markers of bone turnover in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(3):505-514.
 251. Gil-Díaz MC, Raynor J, O'Brien KO, Schwartz GJ, Weber DR. Systematic review: associations of calcium intake, vitamin D intake, and physical activity with skeletal outcomes in people with Type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetologica.* 2019;56(10):1091-1102.
 252. Lifshitz F, Casavalle PL, Bordonni 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.