

## Recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD pour la pratique clinique

# Autres complications et affections associées chez l'enfant et l'adolescent atteint de diabète de type 1

Elke Fröhlich-Reiterer<sup>1</sup> | Nancy S Elbarbary<sup>2</sup> | Kimber Simmons<sup>3</sup> |  
Bruce Buckingham<sup>4</sup> | Khadija N Humayune<sup>5</sup> | Jesper Johannsen<sup>6</sup> |  
Reinhard W Holl<sup>7</sup> | Shana Betz<sup>8</sup> | Farid H Mahmud<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Ain Shams University, Cairo, Egypt

<sup>3</sup>Barbara Davis Center for Diabetes, University of Colorado, Denver, CO, USA

<sup>4</sup>Division of Endocrinology and Diabetes, Department of Pediatrics, Stanford University Medical Center, Stanford, CA.

<sup>5</sup>Department of Pediatrics and Child Health, Aga Khan University, Karachi, Pakistan.

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

<sup>7</sup>Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

<sup>8</sup>Institute of Epidemiology and Medical Biometry, ZIBMT, University of Ulm, Ulm, Germany

<sup>9</sup>Parent/Advocate for people with diabetes

<sup>10</sup>Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

**Conflits d'intérêts :** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts pertinent.

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

**Mots clés :** Diabète de type 1, Comorbidités auto-immunes, Croissance et développement, Maladie cœliaque, Thyroïde, Troubles cutanés, Santé osseuse

## 1. NOUVEAUTÉS OU DIFFÉRENCES

- Recommandations révisées pour le dépistage de la maladie cœliaque (MC) et la biopsie, avec possibilité de sérologie diagnostique.
- Section enrichie sur les troubles cutanés incluant les problèmes de peau liés aux systèmes de surveillance du glucose en continu (SGC) et aux pompes à insuline.
- Mise à jour de la section sur la santé osseuse avec des recommandations générales concernant l'optimisation de la santé des os chez les jeunes atteints de diabète de type 1 (DT1).
- développement physique à l'aide de courbes standard de croissance et d'indice de masse corporelle (IMC) est un élément essentiel de la prise en charge continue des enfants et des adolescents atteints de DT1. **E**
- Le dépistage des maladies de la thyroïde par dosage de la TSH et des anticorps antithyroperoxydase et antithyroglobuline est recommandé après le diagnostic du diabète, dès que la stabilité clinique est obtenue. **B**
- Par la suite, la TSH devrait être évaluée tous les deux ans chez les personnes asymptomatiques et tous les ans si des anticorps sont découverts au moment du diagnostic ou en cas d'antécédents familiaux de maladie auto-immune de la thyroïde. **E** La TSH doit être mesurée plus tôt en présence de signes cliniques ou de symptômes de maladie thyroïdienne, y compris goitre ou retard de croissance. **E**

## 2. RÉSUMÉ ET RECOMMANDATIONS

- Le suivi régulier des mesures anthropométriques et du
- La MC peut s'accompagner de divers signes cliniques et symptômes

gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, douleurs abdominales), extra-intestinaux (perte de poids inexpliquée, anémie ferriprive, déminéralisation osseuse, aphtes buccaux) ou liés au diabète (hypoglycémie inexpliquée). La recherche active de cas fondée sur les symptômes peut être complexe car la MC est souvent asymptomatique chez les enfants et les jeunes adultes atteints de DT1. **B**

- Le dépistage de la MC est recommandé dans l'année qui suit le diagnostic du diabète, puis tous les deux à cinq ans. **C** Des évaluations plus fréquentes sont indiquées si l'état clinique suggère la présence d'une MC symptomatique ou si un parent au premier degré de l'enfant est atteint de MC. Des signes cliniques et symptômes de MC, ou des analyses sanguines programmées pour d'autres raisons peuvent inciter à effectuer un dépistage de la MC au moment du diagnostic de diabète. En l'absence de symptômes, toutefois, les cliniciens doivent prendre en considération la difficulté que peut représenter, pour les enfants et leur famille, la gestion d'un diabète récent et d'une MC, et repousser le dépistage après la période d'assimilation du diagnostic de diabète. **E**
- La mesure de l'antigène leucocytaire humain (HLA)-DQ2 et DQ8 est rarement utile pour exclure la MC chez les personnes atteintes de DT1 et n'est pas un test de dépistage recommandé. **B**
- Un déficit en IgA devrait être recherché au moment du dépistage de la MC. Chez les personnes atteintes de diabète qui présentent un déficit confirmé en IgA (faibles concentrations d'IgA totales), le dépistage de la MC devrait utiliser des tests spécifiques de recherche d'anticorps anti-IgG (anti-transglutaminase tissulaire IgG tTG ou anti-endomysium IgG EmA, ou les deux). **B** Toutes les personnes diabétiques présentant un déficit en IgA et un test sérologique d'IgG positif doivent être adressées à un gastro-entérologue pédiatrique pour une biopsie. **C**
- Chez les enfants dont les taux d'IgA sont normaux, un dépistage initial des IgA tTG dépassant plus de 10 fois la limite supérieure du test et la confirmation de la positivité des IgA EmA dans un échantillon de sang différent, dans le contexte d'un régime alimentaire contenant du gluten, peut permettre de diagnostiquer une MC, comme le suggèrent les récentes recommandations européennes. Seuls des tests utilisant un calcul à partir de la courbe d'étalonnage alors que les IgA tTG sont  $\geq 10$  fois la limite supérieure de leur plage de mesure doivent être utilisés. Il est reconnu que cette méthode n'a pas été adoptée comme technique de soins standard à l'international. **E**
- Lorsqu'un enfant est symptomatique, une approche évitant la biopsie peut être envisagée au cas par cas lors d'une consultation avec un gastro-entérologue pédiatrique, l'enfant et sa famille, en instaurant un régime sans gluten aboutissant à la disparition des symptômes. **E**
- Les données probantes sur l'approche évitant la biopsie chez les enfants asymptomatiques atteints de DT1 sont limitées et cette méthode n'est pas mentionnée dans les récentes recommandations européennes. Les implications de la mise en place d'un régime sans gluten à vie chez une personne présentant une MC et un diabète sans symptômes doivent impérativement être étudiées, et la décision de pratiquer des biopsies duodénales pour confirmer l'atteinte gastro-intestinale doit également faire l'objet d'une discussion avec les parents et l'enfant. **E**
- À la confirmation du diagnostic de MC, l'enfant et sa famille doivent recevoir un soutien éducatif de la part d'un diététicien pédiatrique expérimenté connaissant le régime sans gluten (RSG), et le patient comme l'équipe de diabétologie doivent se montrer vigilants car les besoins en insuline peuvent changer pendant la transition vers le RSG. **E**
- Chez les enfants atteints de MC, une évaluation de la fonction thyroïdienne et un dosage de la vitamine D pour optimiser la santé osseuse doivent être réalisés chaque année. **E**
- Les professionnels de santé spécialistes du diabète doivent être attentifs aux symptômes et aux signes d'autres maladies auto-immunes chez les enfants et les adolescents atteints de DT1, par exemple la maladie d'Addison, une gastrite auto-immune, une arthrite juvénile idiopathique (AJI) ou d'autres maladies gastro-intestinales (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, hépatite auto-immune), bien qu'elles soient peu fréquentes. **E**
- Le risque de mortalité pourrait être plus élevé chez les personnes atteintes de DT1 qui présentent une maladie surrénalienne, aussi une vigilance accrue est-elle de mise chez ces patients afin d'optimiser les résultats métaboliques, de réduire l'hypoglycémie et l'acidocétose diabétique et de prévenir les crises surrénaliennes. **E**
- Un examen physique de routine doit rechercher des modifications de la peau et des articulations. Le dépistage régulier par examens biologiques ou radiologiques n'est pas recommandé. **E** L'éducation concernant la technique d'injection, la rotation des sites à chaque injection et la non-réutilisation des aiguilles reste la meilleure stratégie pour prévenir une lipohypertrophie (LH) et une lipoatrophie (LA). **E**
  - Les sites d'injection doivent être inspectés régulièrement à chaque consultation clinique pour repérer une LH ou une LA qui peuvent être responsables de variabilité glycémique. **C**
  - Une irritation de la peau doit être régulièrement recherchée chez les enfants et les adolescents qui utilisent une pompe à insuline et/ou un système de SGC. La rotation des sites d'insertion pour la pompe et le capteur est recommandée. **E**
- La recherche d'une carence en vitamine D, en particulier dans les groupes à haut risque (MC, carnation foncée), doit être envisagée chez les jeunes atteints de DT1, et le traitement doit être conforme aux recommandations applicables. **E**
- La dégradation de la santé osseuse est une complication à long terme émergente du DT1. Les personnes atteintes de diabète doivent être incitées à optimiser leurs apports en calcium et en vitamine D, à ne pas fumer et à pratiquer régulièrement des exercices en charge. Des évaluations individualisées de la santé osseuse peuvent être envisagées chez les enfants qui présentent des comorbidités médicales telles qu'une MC ou des antécédents familiaux d'ostéoporose précoce. **E**

### 3. CROISSANCE, PRISE DE POIDS ET PUBERTÉ

Le suivi des mesures anthropométriques et du développement physique à l'aide de courbes standard adaptées à l'âge et en prenant en compte la taille cible familiale est un élément essentiel de la prise en charge des enfants et des adolescents atteints de diabète.

Des études ont rapporté une plus forte corpulence et une croissance statur pondérale plus rapide avant et au moment du diagnostic de DT1.<sup>1-5</sup> Le mécanisme sous-jacent exact n'est pas clair et on ne sait pas si cette taille supérieure se maintient dans le temps. Toutefois, lorsque l'on prend en compte les enfants positifs pour les auto-anticorps, une augmentation constante de l'IMC est associée à un risque accru de progression vers un DT1,<sup>6,7</sup> et un IMC élevé a été identifié comme un facteur de risque d'auto-immunité des îlots conduisant à l'apparition d'un DT1.<sup>8,9</sup> À noter que ce constat n'est pas confirmé par tous les rapports.<sup>10</sup>

Il existe de nombreuses preuves indiquant qu'une gestion glycémique sous-optimale se traduit par un ralentissement de la croissance chez les jeunes, tandis que le rythme de la croissance est normal chez les jeunes dont le diabète est mieux géré.<sup>11</sup> L'insuline est un important régulateur de l'hormone de croissance (GH) et de l'axe du facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 (IGF-1). Une sécrétion d'insuline adéquate et des concentrations normales d'insuline portale sont nécessaires pour maintenir des taux sériques normaux d'IGF-1 et de protéines de liaison de l'IGF, ainsi que pour favoriser la croissance.<sup>12,13</sup> Les schémas d'injections quotidiennes multiples, les analogues de l'insuline et les nouvelles technologies, y compris pompes à insuline et systèmes de SGC, ont abouti à des concentrations d'insuline circulante plus physiologiques, améliorant les taux de GH/IGF-1 et les résultats en matière de taille, quel que soit le statut glycémique.<sup>12</sup> L'effet négatif d'une HbA1c élevée sur la croissance semble exacerbé au cours de la puberté, période de résistance physiologique à l'insuline.<sup>14</sup> Des perturbations importantes de la croissance à la puberté ont également été décrites, en particulier chez les jeunes qui présentent une albuminurie.<sup>15</sup> Chez la plupart des jeunes atteints de DT1, les méthodes modernes de gestion du diabète par pompe à insuline ou plus de trois injections quotidiennes sont associées à une croissance normale.<sup>16,17</sup> Le syndrome de Mauriac, caractérisé par un retard de croissance, une hépatomégalie avec hépatopathie glyco-génique et stéatose et un retard du développement pubertaire, est une complication rare qui touche les enfants ayant une HbA1c élevée persistante, mais de nouveaux cas sont régulièrement signalés.<sup>18,19</sup> Une carence en insuline, une MC et d'autres problèmes gastro-intestinaux doivent également être recherchés chez ces patients. Une mutation d'une enzyme intervenant dans le métabolisme du glycogène (sous-unité catalytique de la glycogène phosphorylase kinase) et augmentant les dépôts de glycogène dans le foie a été décrite récemment dans un cas de syndrome de Mauriac. L'hypothèse émise pour le mécanisme postule que cette enzyme mutante s'associe à l'hyperglycémie pour inhiber directement l'activité de la glycogène phosphorylase, donnant lieu à un grand nombre des particularités phénotypiques observées dans ce syndrome.<sup>20</sup>

Lorsque l'enfant ou l'adolescent a repris du poids après le diagnostic initial de DT1, une prise de poids excessive peut refléter des apports

énergétiques élevés liés à un excès d'insuline exogène. Une prise de poids importante est plus courante pendant et après la puberté, en particulier pour les filles et les jeunes dont le diabète est diagnostiqué au cours de la puberté.<sup>21</sup> Historiquement, l'essai Diabetes Control and Complications Trial et d'autres études ont décrit l'augmentation de la prise de poids comme un effet secondaire de l'amélioration de la gestion glycémique sous insulinothérapie intensive, pouvant être lié à l'impact d'épisodes récurrents d'hypoglycémie.<sup>21,22</sup> La prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, dyslipidémie et dysautonomie) est plus élevée chez les enfants atteints d'obésité et de DT1 que chez les enfants atteints de DT1 qui ont un poids normal.<sup>23,24</sup> Des données récentes issues de plusieurs registres internationaux montrent des taux plus importants de surpoids et d'obésité chez les enfants et les adolescents atteints de DT1, par comparaison avec leurs pairs non diabétiques.

La prise en charge du diabète devrait donc mettre en avant un suivi attentif sur la base des courbes d'IMC correspondant à l'âge et au sexe et la gestion de la prise de poids, car l'obésité est un facteur de risque cardiovasculaire modifiable.<sup>25-27</sup> Les interactions entre âge, puberté, besoins en insuline, statut métabolique et IMC sont complexes.<sup>28</sup> Un traitement d'appoint par agents de sensibilisation à l'insuline, par exemple l'ajout de metformine à l'administration d'insuline, n'améliore pas les résultats glycémiques chez les adolescents en surpoids atteints de DT1 mais peut faire baisser les besoins en insuline, entraînant une diminution de l'IMC.<sup>29</sup>

Le risque de surpoids est accru chez les filles atteintes de DT1<sup>21</sup> et les cliniciens doivent également savoir que ces modifications pondérales constituent un facteur de risque reconnu d'apparition ultérieure d'un trouble de l'alimentation.<sup>30-32</sup> En association avec la prise de poids, il existe aussi un risque d'hyperandrogénie ovarienne, d'hirsutisme et de syndrome des ovaires polykystiques chez les filles atteintes de DT1.<sup>33,34</sup> Dans une récente étude sur des adolescentes atteintes d'hyperandrogénie et de DT1, un traitement par metformine a fait diminuer de manière significative les taux sériques d'androgènes par comparaison avec le placebo mais aucune différence significative n'a été relevée pour les paramètres cliniques tels que l'hirsutisme, l'ovulation et le statut glycémique. On estime toutefois qu'un traitement limité à neuf mois ne suffit pas à agir sur l'hirsutisme.<sup>35,36</sup> Il est généralement nécessaire d'augmenter les doses d'insuline pendant la puberté, et il est important de les réduire lorsque le développement pubertaire a pris fin et que la résistance à l'insuline a diminué.

Le risque de retard des premières règles, d'irrégularité du cycle menstruel et d'hyperandrogénie ovarienne est augmenté lorsque le DT1 est diagnostiqué avant le début de la puberté, et plusieurs études indiquent que le retard est indépendant de la gestion glycémique.<sup>37-39</sup> Une étude récente a montré un retard des premières règles et une ménopause précoce chez des femmes atteintes de DT1, réduisant leur période de fécondité, ce qui peut altérer la santé reproductive et nécessite des recherches supplémentaires.<sup>40</sup>

### 4. AFFECTIONS AUTO-IMMUNES ASSOCIÉES

Les enfants atteints de DT1 ont un risque accru de comorbidités auto-

immunes et les cliniciens doivent être sensibilisés aux symptômes et aux facteurs de risque associés aux affections auto-immunes comorbides les plus courantes. Une importante proportion d'enfants et d'adolescents atteints de DT1 présentent des auto-anticorps détectables spécifiques à certains organes (p. ex. thyroïde, MC) et des auto-anticorps anti-îlots, et environ 25 % des personnes atteintes de DT1 se voient diagnostiquer une autre maladie auto-immune.<sup>41,42-44</sup> Les comorbidités auto-immunes sont plus fréquentes chez les filles que chez les garçons, avec une incidence qui augmente avec l'âge.<sup>41</sup> Lorsqu'il n'est pas possible d'effectuer des analyses biologiques pour des raisons de disponibilité ou de coût, le clinicien doit s'appuyer sur une surveillance attentive de la croissance linéaire et des symptômes pertinents. Le dépistage régulier des comorbidités courantes (thyroïdite auto-immune [thyroïdite d'Hashimoto] et MC), qui peuvent être infracliniques ou asymptomatiques, permet un diagnostic et un traitement plus précoces.

La thyroïdite d'Hashimoto est la comorbidité auto-immune la plus fréquemment associée au DT1, suivie de la MC.<sup>41</sup> D'autres maladies auto-immunes moins courantes chez les jeunes atteints de DT1 comprennent l'insuffisance surrénalienne primaire, les maladies vasculaires touchant le collagène (p. ex. polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux, psoriasis, sclérodermie), d'autres maladies gastro-intestinales (p. ex. maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, hépatite auto-immune, gastrite auto-immune) et des affections cutanées (p. ex. vitiligo, sclérodermie). De rares cas de sclérose en plaques ont été décrits en association avec le DT1 chez l'enfant et l'adolescent et ne seront pas détaillés dans ce document.<sup>45,46</sup>

#### 4.1 Hypothyroïdie/thyroïdite d'Hashimoto

Les maladies de la thyroïde sont plus fréquentes chez les enfants et les adultes atteints de DT1 que dans la population générale. L'incidence de la thyroïdite d'Hashimoto chez l'enfant et l'adolescent varie de 0,3 à 1,1 pour 100 années-patient, avec une prévalence d'environ 3 à 8 % chez les enfants atteints de DT1.<sup>47,48</sup> La prévalence de la thyroïdite d'Hashimoto augmente avec l'âge jusqu'à environ 20 %. La plupart des patients présentent une hypothyroïdie.<sup>41</sup> Des anticorps antithyroïdiens sont détectables dans 29 % des cas immédiatement après le diagnostic de DT1 et sont fortement prédictifs de l'apparition d'une thyroïdite auto-immune, principalement une hypothyroïdie.<sup>42,48,49</sup> Les anticorps antithyroïdiens sont plus fréquemment observés chez les filles que chez les garçons et sont associés à l'âge, à la durée du diabète et à la maturité pubertaire.<sup>50</sup> De plus, la présence d'auto-anticorps anti-îlots anti-GAD (acide glutamique décarboxylase) et anti-ZnT8 (transporteur 8 de zinc) est associée à l'auto-immunité thyroïdienne.<sup>43,51</sup> La recherche d'anticorps antithyroïdiens (antithyroperoxydase et antithyroglobuline) chez les enfants peut aider à stratifier les jeunes diabétiques qui doivent faire l'objet d'une surveillance particulière pour détecter une hypothyroïdie.

Les caractéristiques cliniques de l'hypothyroïdie comprennent la présence d'un goitre indolore, un retard de la croissance linéaire, la fatigue, l'intolérance au froid, la bradycardie et la prise de poids. La gestion glycémique peut ne pas être affectée de façon notable, cependant l'hypoglycémie a été associée à l'hypothyroïdie.<sup>52</sup>

Une hypothyroïdie manifeste est confirmée par la présence

d'un faible taux de T4 libre et d'une élévation du taux d'hormone thyroïdienne stimulante (TSH). À noter que les tests de la fonction thyroïdienne peuvent être trompeurs (syndrome de basse T3) chez des patients diabétiques dont le métabolisme n'est pas stabilisé (p. ex. après une acidocétose diabétique) ou dont la gestion glycémique est sous-optimale.<sup>53,54</sup> Chez les personnes asymptomatiques ayant des auto-anticorps antithyroïdiens positifs, une hypothyroïdie compensée (infraclinique) peut également être observée, avec des taux normaux de T4 et légèrement accrus de TSH.

Le traitement de l'hypothyroïdie dans le contexte du DT1, tout comme dans la population générale, consiste à substituer de la lévothyroxine orale (T4 de synthèse) pour normaliser les taux de TSH. Si un goitre est présent, ce traitement peut le réduire. En plus de la surveillance régulière des taux de TSH, la gestion d'une atteinte thyroïdienne sous traitement doit comprendre des tests de la fonction thyroïdienne après les changements de la dose de lévothyroxine. Il est important de noter qu'une hypothyroïdie non traitée peut aggraver les taux de cholestérol total et LDL et de triglycérides.<sup>55</sup> Il convient également de procéder à une palpation de la glande thyroïde chez les enfants tous les ans afin de repérer le développement de nodules ou de kystes nécessitant une évaluation complémentaire.

#### 4.2 Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie est moins fréquemment associée au DT1 que l'hypothyroïdie, mais reste plus courante que dans la population générale. La prévalence de l'hyperthyroïdie varie de 0,5 à 6 %, les taux les plus élevés étant rapportés chez des enfants.<sup>41,48,56,57</sup> L'hyperthyroïdie peut être due à la maladie de Graves-Basedow ou à la phase hyperthyroïdienne de la thyroïdite d'Hashimoto, parfois appelée « hashitoxicose ».

L'hyperthyroïdie se caractérise par une perte de poids, une augmentation de l'appétit, des palpitations, une tachycardie, des tremblements, une hyperactivité, des difficultés de concentration, une intolérance à la chaleur et une hypertrophie de la thyroïde. Des caractéristiques ophtalmiques telles qu'une exophtalmie et une rétraction de la paupière peuvent être présentes ou non chez les enfants, mais elles sont souvent plus légères que chez les adultes.<sup>58</sup> L'hyperthyroïdie est confirmée par la suppression des taux de TSH et l'élévation d'une ou plusieurs hormones thyroïdiennes (T4 libre et/ou T3 libre). La maladie de Graves-Basedow est confirmée par la présence d'auto-anticorps antirécepteur de TSH.

L'hyperthyroïdie est traitée par les agents antithyroïdiens carbimazole ou méthimazole ; ce traitement est recommandé chez les enfants en raison du risque plus important d'insuffisance hépatique avec le traitement par propylthiouracile.<sup>59</sup> Dans la phase aiguë de la thyrotoxicose, les bêtabloquants sont utiles pour gérer la tachycardie et l'agitation. Si les personnes diabétiques n'atteignent pas la rémission ou si les médicaments antithyroïdiens ne suffisent pas à gérer la maladie, les options définitives comprennent la thyroïdectomie ou l'ablation à l'iode radioactif.<sup>60</sup>

#### 4.3 Maladie coéliquie

La prévalence de la MC varie de 1 à 16,4 % chez les enfants et les adolescents atteints de DT1.<sup>61-64</sup> Une étude comparative internationale

ayant inclus 53 000 enfants et adolescents atteints de DT1 sur trois continents a rapporté une prévalence de MC confirmée par biopsie de 3,5 %, avec des taux allant de 1,9 % aux États-Unis à 7,7 % en Australie.<sup>61</sup> Un rapport récent du registre SWEET a indiqué une prévalence moyenne de 4,5 %, avec des taux variant de 1,9 % en Asie et au Moyen-Orient à 6,9 % en Australie et Nouvelle-Zélande ;<sup>64</sup> toutefois, ces données peuvent ne pas refléter parfaitement les taux élevés de MC observés dans d'autres études cliniques et longitudinales menées au Moyen-Orient et dans le sous-continent indien.<sup>65,66</sup>

Le risque de MC est inversement associé de manière indépendante à l'âge au moment du diagnostic de diabète, le risque étant maximal lorsque le diagnostic est établi avant l'âge de cinq ans.<sup>67,68,69,70</sup> Cette association est commune aux deux sexes. La prévalence de la MC augmente avec la durée du diabète.<sup>63</sup>

La plupart des cas de MC sont diagnostiqués dans la première année suivant le diagnostic de DT1, et les jeunes atteints de DT1 peuvent développer une MC dans les cinq à dix ans suivant le diagnostic de diabète. Toutefois, il est important de comprendre que le diagnostic de MC peut également être établi à l'âge adulte.<sup>64-66,71,72</sup> Bien qu'il puisse y avoir des raisons pragmatiques pour évaluer la MC au moment du diagnostic en profitant des analyses sanguines réalisées pour le diabète, il pourrait être préférable de repousser le dépistage de la MC chez les enfants asymptomatiques jusqu'après la période du diagnostic initial, car gérer simultanément les deux annonces de diagnostic – diabète et MC – peut s'avérer difficile pour les enfants et leur famille.

La MC est souvent asymptomatique, c'est-à-dire qu'elle ne s'accompagne pas de symptômes digestifs, d'un retard de croissance ou d'une dégradation du statut glycémique ou de l'hypoglycémie.<sup>73,74-76,77</sup> La présence d'une MC devrait être recherchée chez tout enfant présentant des signes ou symptômes gastro-intestinaux (y compris diarrhées et/ou constipation chroniques ou intermittentes, douleur/distension abdominale, flatulences, anorexie, symptômes dyspeptiques), des symptômes extra-intestinaux (y compris anémie ferriprive, retard de croissance inexplicable, perte de poids, aphtes récurrents, déminéralisation osseuse) ou une hypoglycémie inexplicable.<sup>69</sup> À noter que les taux d'anticorps anti-transglutaminase tissulaire IgA (IgA-tTG) sont plus élevés chez les personnes atteintes de diabète qui présentent des manifestations gastro-intestinales que chez les personnes asymptomatiques.<sup>78</sup>

Le dépistage de la MC repose sur la détection d'anticorps anti-IgA (IgA-tTG et/ou IgA-EmA) ; les deux tests ont une sensibilité et une spécificité supérieures à 90 %.<sup>79,80</sup> Les seuils de tTG extrapolés de la population générale pour l'évaluation diagnostique de la MC peuvent ne pas être utilisables chez les personnes atteintes de DT1 asymptomatiques. En effet, des seuils plus élevés que ceux recommandés par le fabricant ont été observés chez des personnes présentant une MC asymptomatique.<sup>80</sup> Les laboratoires qui fournissent des résultats de recherche d'anticorps spécifiques à la MC à usage diagnostique doivent participer de façon continue à des programmes de contrôle qualité à une échelle nationale ou internationale. L'approche consistant à utiliser HLA-DQ2 et HLA-DQ8 pour le dépistage de première ligne, au motif que la MC est peu probable si les deux haplotypes sont négatifs, n'est pas recommandée compte tenu de

l'importante proportion de personnes diabétiques porteuses de ces allèles à risque. Il n'est donc ni pratique, ni économique d'effectuer un dépistage HLA en première instance pour rechercher une MC.<sup>81-85</sup>

Le déficit en IgA, de 1:500 dans la population générale, est plus courant chez les personnes atteintes de DT1 et celles présentant une MC.<sup>86</sup> Un déficit en IgA devrait donc être recherché au moment du dépistage de la MC. Si l'enfant présente un déficit en IgA, des tests d'anticorps anti-IgG spécifiques (IgG-tTG, IgG-EmA) doivent être utilisés pour le dépistage. C'est important parce que la MC peut s'avérer plus fréquente chez les personnes présentant un déficit en IgA que dans la population générale.<sup>87</sup> Toutes les personnes diabétiques combinant un déficit en IgA et un test sérologique d'IgG positif doivent être adressées à un gastro-entérologue pédiatrique pour une biopsie.

Pour les enfants dont les taux d'IgA sont normaux, les recommandations européennes récentes suggèrent d'utiliser un test IgA-tTG pour le dépistage initial. Les taux qui dépassent plus de 10 fois la limite supérieure normale (LSN) du test IgA-tTG, accompagnés d'une confirmation de la positivité des IgA-EmA dans un échantillon de sang différent, dans le contexte d'un régime alimentaire contenant du gluten, peuvent permettre de diagnostiquer une MC.<sup>81</sup> Seuls des tests utilisant un calcul à partir de la courbe d'étalonnage alors que les IgA-tTG sont  $\geq 10$  fois la LSN de leur plage de mesure doivent être utilisés. Cette méthode n'a pas été adoptée comme technique de soins standard à l'international et contredit d'autres recommandations.<sup>88</sup>

Chez les personnes diabétiques présentant des taux d'IgA-tTG positifs  $< 10$  fois la LSN, une biopsie de l'intestin grêle incluant au moins quatre échantillons du duodénum distal et au moins un de l'ampoule doit être prélevée<sup>81</sup> pour confirmer le diagnostic de MC en démontrant une atrophie villositaire sub-totale, conformément à la classification de Marsh.<sup>89</sup> Plusieurs échantillons de biopsie doivent être prélevés car la MC peut s'accompagner de résultats de biopsie variables, et des lésions histopathologiques irrégulières non focales ont été observées dans des échantillons duodénaux chez plus de 50 % des enfants et jusqu'à 25 % des adultes.<sup>90,91</sup>

Lorsqu'un enfant est symptomatique, une approche évitant la biopsie peut être envisagée au cas par cas lors d'une consultation avec un gastro-entérologue pédiatrique, l'enfant et sa famille. La mise en place d'un régime sans gluten (RSG) et la résolution des symptômes constituent une preuve indirecte du diagnostic.

Les données probantes sur l'approche évitant la biopsie chez les enfants asymptomatiques atteints de DT1 sont limitées et cette méthode n'est pas mentionnée dans les récentes recommandations européennes.<sup>81</sup> Les implications de la mise en place d'un régime sans gluten à vie chez une personne présentant une MC et un diabète sans symptômes doivent impérativement être examinées, et la décision de pratiquer des biopsies duodénales pour confirmer l'atteinte gastro-intestinale doit faire l'objet d'une discussion avec les parents et l'enfant.

Il est difficile d'étendre la mise en œuvre de seuils d'analyse à des fins diagnostiques en raison du manque de standardisation internationale, de la variabilité des tests et de facteurs liés à la MC et au diabète.<sup>92,93</sup> Par exemple, la positivité des IgA-tTG au moment du dépistage peut être transitoire, et plusieurs études rapportent une normalisation spontanée des anticorps de la MC,<sup>94,95</sup> incitant à un

suivi sérologique (dans les trois à six mois) plutôt qu'à la réalisation immédiate d'une biopsie duodénale pour confirmer le diagnostic, en particulier chez les patients diabétiques asymptomatiques.<sup>96</sup>

De faibles concentrations de cholestérol HDL et des niveaux plus élevés de cholestérol LDL ont été observés chez les enfants présentant un DT1 et une MC, ainsi que des taux significativement plus importants de thyroïdite auto-immune et un risque accru de dépression et de troubles du comportement alimentaire. Ces associations suggèrent que des évaluations régulières des profils lipidiques sériques, un test annuel de la fonction thyroïdienne et un dépistage régulier de la dépression et du trouble de l'alimentation devraient être réalisés chez les enfants et les adolescents qui présentent les deux affections.<sup>97-99</sup>

Le RSG normalise la muqueuse intestinale, fait souvent disparaître les anticorps et contribue à la normalisation du profil lipidique,<sup>100,101</sup> sans avoir nécessairement d'effets sur la gestion de la glycémie.<sup>69,75,102</sup> Un rapport a associé le RSG à une augmentation des excursions glycémiques et à des apports nutritionnels inadéquats chez les enfants atteints de DT1 et de MC ; par conséquent, la prise en charge clinique devrait également traiter la variabilité de la glycémie et la qualité de l'alimentation. Les patients comme l'équipe de diabétologie doivent également se montrer vigilants car les besoins en insuline peuvent varier lors de la transition vers un RSG.<sup>103,104</sup> Les objectifs du RSG comprennent la réduction du risque possible de cancer digestif et des effets de la malabsorption infraclinique tels qu'ostéoporose, carence martiale et retard de croissance.<sup>69,105,106</sup> Une MC chronique dans le contexte du DT1 peut être associée à un risque accru de rétinopathie,<sup>107</sup> tandis que le risque d'albuminurie augmente chez les personnes qui ne suivent pas un RSG.<sup>108,109</sup> Des études montrent également un risque plus élevé de complications microvasculaires, voire macrovasculaires, chez les jeunes atteints de DT1 qui présentent une MC.<sup>110-112</sup>

Il est important de prendre en considération l'impact de la transition vers un RSG sur le mode de vie des enfants et de leur famille, en particulier dans le contexte du diabète. Les enfants auxquels une MC est diagnostiquée doivent recevoir une éducation et un soutien de la part d'un diététicien pédiatrique expérimenté connaissant le RSG. Il convient de mettre à la disposition des jeunes atteints de diabète et des familles des supports éducatifs abordant les questions alimentaires et l'adaptation à un RSG à la maison, à l'école et dans les occasions sociales.<sup>113</sup> La formation au RSG en ligne est un outil efficace pour l'éducation des familles concernées par le DT1 et la MC.<sup>114</sup>

Une observance sous-optimale du RSG peut être associée à une dégradation de la qualité de vie et de la gestion glycémique, ainsi qu'à des scores SD de taille plus faibles.<sup>101,115</sup> Les facteurs liés au diabète tels que l'HbA1c et les symptômes contribuent aussi pour une part importante à la perte de qualité de vie chez les jeunes atteints des deux maladies.<sup>116</sup>

La prévalence de la MC étant plus importante chez les parents au premier degré des enfants atteints de DT1, lorsqu'une MC est diagnostiquée à un enfant, un dépistage devrait être effectué également chez les membres de sa famille.<sup>96</sup>

#### 4.4 Insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison)

Jusqu'à 2 % des personnes atteintes de DT1 présentent des auto-anticorps antisurrénale détectables.<sup>42,117,118</sup> Les haplotypes HLA

DRB1\*04-DQB1\*0302 (essentiellement DRB1\*0404) et DRB1\*0301-DQB1\*0201 définissent les personnes à haut risque d'auto-immunité surrénalienne,<sup>119</sup> tandis que l'homozygotie pour le polymorphisme 5.1 du gène du CMH (HLA) de classe I apparenté à la chaîne A (MICA) détermine les personnes à risque de progression vers une maladie d'Addison manifeste.<sup>120</sup> Chez une personne atteinte de DT1 et porteuse de l'allèle DRB1\*0404 qui présente des anticorps anti-21-hydroxylase, le risque de développer la maladie d'Addison est multiplié par 100. L'insuffisance surrénalienne peut être associée au DT1 dans le cadre des syndromes polyglandulaires auto-immuns (APS-1 et APS-2).<sup>121</sup> Le syndrome de dérèglement immunitaire – polyendocrinopathie – entéropathie, lié à l'X (IPEX) est un trouble polyendocrinien monogénique extrêmement rare qui se manifeste dans la période périnatale ou chez le nouveau-né atteint de diabète (prévalence globale de 60 %) ou présentant une diarrhée chronique due à une entéropathie auto-immune. Ses autres manifestations sont une dermatite eczémateuse, une hypothyroïdie auto-immune, une cytopénie auto-immune et une glomérulonéphrite due à une mutation du gène forkhead box P3 (*FOXP3*) qui code un facteur de transcription régulant le développement et la fonction des lymphocytes T régulateurs.<sup>122,123</sup>

Un tableau clinique combinant des épisodes fréquents d'hypoglycémie, une diminution inexplicquée des besoins en insuline, une augmentation de la pigmentation de la peau, une lassitude, une perte de poids, une hyponatrémie et une hyperkaliémie, ainsi que des infections sévères ou récurrentes, doit faire suspecter la maladie d'Addison.<sup>124</sup> Le diagnostic est alors confirmé par l'observation d'une faible réponse du cortisol sérique à un test de stimulation d'ACTH et la positivité des anticorps antisurrénale (21-hydroxylase). Le traitement, urgent et à vie, consiste en une substitution des glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes (fludrocortisone). Chez les enfants asymptomatiques présentant des anticorps antisurrénale positifs, l'élévation de la concentration plasmatique d'ACTH suggère une insuffisance corticosurrénalienne et le développement d'une insuffisance surrénalienne primaire. Des données à plus long terme ont montré un risque de mortalité multiplié par quatre chez les jeunes présentant à la fois un diabète et une insuffisance surrénalienne, par comparaison avec des jeunes atteints de diabète isolé.<sup>125</sup> Il convient de redoubler de vigilance pour équilibrer les défis de la prise en charge du diabète, l'optimisation des résultats métaboliques, la réduction du risque d'hypoglycémie et d'acidocétose diabétique et la gestion adaptée ou la prévention des crises surrénaliennes.<sup>126</sup> Il est important de prévenir les crises surrénaliennes par l'éducation, les cartes d'urgence et l'ajustement de la corticothérapie (dose de charge de glucocorticoïdes) en cas de maladie intercurrente, de traumatisme, d'intervention chirurgicale ou d'examen invasif, ainsi que pour identifier et traiter rapidement une crise.<sup>126</sup>

#### 4.5 Gastrite auto-immune

Les anticorps anti-cellules pariétales (PCA), principal marqueur immunologique de la gastrite auto-immune, réagissent avec l'ATPase H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> des cellules de la paroi de l'estomac.<sup>118,127</sup> Les dégradations chroniques de la pompe à protons peuvent entraîner une hypo-ou achlorhydrie, une hypergastrinémie et une anémie ferriprive



imputables à la diminution des sécrétions gastriques et de l'absorption du fer.<sup>128</sup> Les PCA peuvent également inhiber la sécrétion de facteur intrinsèque, provoquant un déficit en vitamine B12 et une anémie pernicieuse.<sup>129</sup> Le DT1 est associé à un risque accru de positivité des anticorps anti-cellules pariétales,<sup>130</sup> avec des taux de prévalence de 5,3 à 7,5 % chez l'enfant.<sup>131-133</sup> Les médecins doivent envisager la possibilité de présence de PCA chez les enfants et les adolescents atteints de DT1 en cas d'anémie indéterminée (microcytaire ou macrocytaire) ou de symptômes gastro-intestinaux, mais le dépistage systématique n'est pas recommandé. Chez les jeunes diabétiques présentant des PCA, la numération sanguine, le statut martial et le statut de la vitamine B12 doivent être évalués. En cas de symptômes gastro-intestinaux dans un contexte de diabète avec PCA positifs, une gastroscopie devrait être envisagée.

#### 4.6 DT1 et maladies auto-immunes systémiques

Outre les maladies auto-immunes spécifiques à certains organes, d'autres maladies auto-immunes non spécifiques ou systémiques, comme l'AJI, le syndrome de Gougerot-Sjögren, le psoriasis ou la sarcoïdose peuvent également apparaître chez les personnes atteintes de DT1.<sup>134</sup> L'AJI est l'affection auto-immune non spécifique à un organe la plus fréquente dans le DT1 de l'enfant.<sup>134</sup> Elle touche deux fois plus de filles que de garçons. Des éléments de plus en plus nombreux indiquent un contexte génétique commun entre AJI et DT1, associé à une mutation du gène *PTPN22* qui code une enzyme inhibant la voie d'activation des lymphocytes T.<sup>135</sup> Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie auto-immune systémique qui touche principalement les glandes lacrymales et salivaires. Le spectre de la maladie s'étend du syndrome sec à l'atteinte systémique des glandes exocrines. Des cas individuels de DT1 chez des patients présentant un syndrome de Gougerot-Sjögren ont été décrits.<sup>136</sup>

#### 4.7 Affections auto-immunes associées : APS et APECED

La cooccurrence de vitiligo et d'autres affections auto-immunes devrait conduire à suspecter un syndrome polyglandulaire auto-immun (APS), endocrinopathie auto-immune caractérisée par la coexistence d'une insuffisance d'au moins deux glandes endocrines.

L'APS de type 1 (APS-1), également appelé « syndrome de poly-endocrinopathie auto-immune-candidose-dystrophie ectodermique » (APECED) est une maladie autosomique récessive rare qui apparaît souvent dans l'enfance et se caractérise par la survenue d'une insuffisance surrénalienne, d'une candidose cutanéomuqueuse chronique et d'une hypoparathyroïdie. L'APS-1 est dû à une mutation du chromosome 21q22.3 du gène *AIRE* (autoimmune regulator).<sup>137,138</sup> Le diagnostic clinique est établi par la présence d'au moins deux composantes de la triade classique qui comprend la candidose cutanéomuqueuse chronique, l'hypoparathyroïdie chronique et l'insuffisance surrénalienne. D'autres caractéristiques sont courantes, notamment l'hypogonadisme hypergonadotrope, l'alopécie, le vitiligo, l'hépatite auto-immune, le DT1 et le dysfonctionnement du système digestif.<sup>139</sup>

L'APS de type 2, beaucoup plus fréquent que l'APS-1, débute généralement plus tardivement et se définit par la combinaison d'au moins deux des trois affections suivantes : insuffisance surrénalienne

auto-immune, DT1 et thyroïdite auto-immune. L'APS-2 peut également être associée à un déficit en IgA, la maladie de Graves-Basedow, une hypothyroïdie primaire, un hypogonadisme, un panhypopituitarisme, la maladie de Parkinson, une myasthénie grave, la MC, le vitiligo, l'alopécie, l'anémie pernicieuse et le syndrome de la personne raide. L'APS-2 est généralement associé aux allèles HLA de classe II, notamment DRB1\*0401 et DRB1\*0404.<sup>122</sup> La prévalence du DT1 est de 4 à 20 % dans l'APS-1 et de 60 % dans l'APS-2.<sup>140,141</sup> Environ 3 à 8 % des personnes atteintes de diabète ou d'une thyroïdite auto-immune présentent une MC.<sup>142</sup> La prédominance du sexe féminin par rapport au sexe masculin est beaucoup plus marquée chez les jeunes présentant simultanément un DT1 et une thyroïdite (6,4 :1) que chez les jeunes atteints de diabète seul (1 :1).

## 5. AFFECTIONS CUTANÉES LIÉES AU DT1

### 5.1 Problèmes de peau liés au traitement du diabète et à l'utilisation chronique d'appareils

#### 5.1.1 Lipodystrophie induite par l'insuline (lipohypertrophie et lipoatrophie)

La lipodystrophie due à l'insuline reste une complication majeure dans la prise en charge du diabète. La LH et la LA sont des complications dermatologiques bien connues de l'administration sous-cutanée d'insuline.<sup>143</sup> Il est important que les médecins y soient sensibilisés et sachent reconnaître ces complications cutanées liées à l'insuline.<sup>144</sup>

#### **Lipohypertrophie**

La LH est une complication fréquente de l'insulinothérapie, caractérisée par une induration et une tuméfaction indolores dues à des lésions fibreuses peu vascularisées du tissu adipeux sous-cutané à proximité des sites habituels d'injection d'insuline.<sup>145</sup> Une étude récente a montré qu'une élévation des taux de cytokines pro-inflammatoires et d'anticorps anti-insuline était associée à la lipodystrophie dans le DT1.<sup>146</sup>

Les facteurs étiologiques comprennent le traumatisme tissulaire causé par une technique d'injection inadéquate, une rotation insuffisante des sites d'injection, des injections répétées sur une zone de taille réduite et la réutilisation ou une longueur excessive des aiguilles. L'insuline a également des effets anaboliques directs sur la peau entraînant une synthèse lipidique et protéique qui contribue à la pathogenèse de la LH.<sup>147</sup> Les régions touchées par la LH étant relativement peu douloureuses, les jeunes diabétiques continuent souvent de pratiquer les injections dans la même zone au lieu de passer à un nouveau site, plus sensible. Initialement, les changements cutanés peuvent être subtils et consister uniquement en un épaississement de la peau. L'inspection visuelle est souvent insuffisante pour les repérer et il est recommandé de palper la peau dans les zones d'injection pour rechercher la présence de nodules souples de type lipomes.<sup>148</sup>

Les conséquences de la LH sont importantes – gestion insuffisante de la glycémie et variabilité glycémique – et peuvent accroître le risque de complications du diabète.<sup>149</sup> De plus, la LH est associée à une augmentation des doses d'insuline pouvant atteindre 25 %, en raison de la diminution de l'absorption de l'insuline et de la variabilité

des excursions glycémiques liée aux altérations de la durée d'action de l'insuline.<sup>150</sup> Une étude a observé que des patients diabétiques présentant une LH avaient un risque multiplié par sept d'hypoglycémie inexpliquée et imprévisible, par rapport aux personnes sans LH.<sup>144</sup>

Pour prévenir la LH, il convient de respecter une technique d'injection appropriée, comprenant la rotation régulière des sites d'injection et la limitation des réutilisations des aiguilles.<sup>151</sup> Les aiguilles doivent être le plus courtes possible pour minimiser les lésions des tissus et éviter une injection intramusculaire accidentelle, en particulier chez les personnes minces.<sup>152</sup> Une longueur d'aiguille de 4 mm est associée à un risque minimal de lésions tissulaires et d'injection intramusculaire accidentelle. Le choix de la taille de l'aiguille doit toutefois être fait au cas par cas.<sup>153</sup>

La LH induite par l'insuline a été évaluée par échographie.<sup>154</sup> Cette technique, plus sensible que la palpation, a confirmé la détection de LH dans plus de 80 % des cas. Chez les personnes diabétiques qui présentent une LH importante généralisée, l'échographie peut être utilisée pour découvrir des sites d'injection appropriés (« cartographie échographique d'injection »). Dans la pratique, l'examen physique des sites d'injection à la recherche d'une LH est un élément essentiel de la prise en charge des enfants atteints de DT1. Les personnes atteintes de diabète doivent être formées à examiner elles-mêmes leurs sites d'injection et à reconnaître la LH.<sup>155</sup>

#### **Lipoatrophie**

La LA est une forme de lipodystrophie locale caractérisée par une perte localisée de tissu adipeux sous-cutané au site d'injection d'insuline. Elle semble résulter d'une réaction lipolytique aux impuretés ou à d'autres ingrédients de certaines préparations d'insuline, car sa prévalence est descendue à 1 ou 2 % avec l'utilisation croissante d'insuline purifiée.<sup>156,157</sup>

Le mécanisme de la LA est encore mal compris : une pathogenèse immunitaire semble probable et elle est plus fréquemment observée chez des personnes diabétiques présentant d'autres signes d'auto-immunité.<sup>158</sup> Les autres théories quant à sa cause comprennent un cryotraumatisme provoqué par l'utilisation d'insuline réfrigérée, un traumatisme mécanique dû à l'angle d'injection, la contamination de la surface de la peau par l'alcool ou une hyperproduction localisée de facteur de nécrose tumorale alpha par les macrophages imputable à l'insuline injectée.<sup>159</sup> L'utilisation répétée d'un même site d'injection et d'une même aiguille de stylo-injecteur accroît le risque de LA.<sup>160</sup>

Les options thérapeutiques sont limitées et incluent le changement de site d'injection ou de canule de perfusion et le changement d'analogie de l'insuline ;<sup>161</sup> cependant, ces méthodes ne permettent pas toujours de faire complètement disparaître les lésions.<sup>162,163</sup> Une corticothérapie par voie orale (faible dose quotidienne de prednisolone)<sup>162</sup> ou l'injection de dexaméthasone<sup>163</sup> et de cromoglicat de sodium<sup>157</sup> dans les lésions lipoatrophiques se sont avérées efficaces dans quelques cas.<sup>164,165</sup>

#### **5.1.2 Manifestations dermatologiques dues aux appareils technologiques de gestion du diabète : perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) et surveillance du glucose en continu (SGC)**

Les appareils de PSCI et de SGC sont largement utilisés par les jeunes atteints de DT1, en traitement standard ou dans le cadre d'un système à boucle fermée, car ils ont le potentiel d'améliorer la gestion glycémique

et de rendre le traitement plus flexible.<sup>166</sup> Avec leur généralisation, des réactions cutanées et complications dermatologiques nombreuses et variées sont fréquemment rapportées. D'autres problèmes de peau spécifiques à l'utilisation des appareils de SGC et de PSCI sont décrits dans les chapitres respectifs des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD : chapitre 16 sur les technologies du diabète et la surveillance du glucose et chapitre 17 sur les technologies du diabète et l'administration d'insuline.

La fréquence de signalement de réactions cutanées chez les enfants qui utilisent la SGC est très variable selon les individus et des problèmes de peau ont été décrits dans pas moins de 39 % des cas,<sup>167-169</sup> ce qui peut affecter la gestion et constituer un frein à une utilisation durable et régulière. Une récente revue systématique des résultats d'essais cliniques a étudié les complications cutanées rapportées avec la SGC : érythème (55 %), prurit (11 %) et induration (9 %).<sup>170</sup> Chez les utilisateurs de pompe à insuline, des réactions eczémateuses localisées au niveau du site d'insertion de la canule de perfusion ont été observées chez 14 % des jeunes dans une étude<sup>171</sup> et une enquête menée auprès de 143 jeunes patients a révélé que près de la moitié faisaient état d'un eczéma non spécifique.<sup>172</sup>

Des antécédents d'atopie et le type d'adhésif utilisé dans un dispositif jouent un rôle clé dans la survenue d'une dermatite de contact allergique. Les monomères acrylates, qui comprennent le cyanoacrylate d'éthyle et l'acrylate d'isobornyle (IBOA), entrent couramment dans la préparation des adhésifs et sont connus pour être une source sérieuse de dermatite de contact.<sup>173,174</sup> La dermatite de contact peut également être provoquée par les adhésifs des fabricants à base de colophane et de N,N-diméthylacrylamide.<sup>174-176</sup> Une leucodermie acquise (dépigmentation localisée) a été décrite en association avec le contact direct avec la peau, et liée à l'agent dépigmentant éther monométhyle d'hydroquinone (HMME).<sup>177</sup> Des modifications doivent être apportées à la fabrication pour améliorer la respirabilité et réduire l'humidité piégée qui contribuent aux réactions cutanées observées avec les technologies actuelles.<sup>178</sup> Des initiatives visant l'étiquetage complet et précis de la composition chimique des dispositifs ont été présentées récemment.<sup>179</sup>

L'apparition de cicatrices est une autre complication dermatologique potentielle de la SGC et de la PSCI, plus courante dans ce dernier cas. Il s'agit de petites lésions hypo- ou hyperpigmentées de tissu fibreux. Bien que les effets de ces cicatrices sur l'exactitude de mesure du capteur ou l'absorption d'insuline ne soient pas clairement établis, elles pourraient perturber l'insertion des capteurs ou des canules et les zones cicatricielles doivent par conséquent être évitées pour les injections.<sup>159,180</sup>

La PSCI peut provoquer une lipodystrophie, le plus souvent une LH.<sup>160,163</sup> L'utilisation d'un appareil de SGC ne semble pas contribuer à la lipodystrophie, et une étude a indiqué que l'exactitude de mesure de la SGC n'était pas altérée dans la LH.<sup>181</sup>

La prévention de ces complications cutanées passe par une nutrition adéquate, l'hydratation, la rotation des sites d'injection, une mise en place correcte du dispositif, une technique de retrait adéquate et une prophylaxie de la peau visant à préserver au mieux son intégrité.<sup>182</sup> La préparation de la peau devrait inclure une exfoliation, un rasage et l'élimination de tout corps gras avant la mise en place de l'adhésif pour maximiser l'adhérence et réduire l'irritation au minimum. Les étapes



clés consistent en un nettoyage approprié de la peau et un séchage complet avant la mise en place des capteurs de SGC et des cathéters de PSCI, l'utilisation de barrières adhésives, d'agents d'adhérence, voire de corticoïdes en spray utilisés hors AMM (p. ex. fluticasone) avant l'insertion chez les personnes ayant déjà eu des réactions.<sup>183</sup> La transpiration peut être atténuée en appliquant un antitranspirant sur la peau avant insertion.<sup>184</sup> Le retrait des adhésifs au moyen d'agents spéciaux peut également permettre de limiter les lésions cutanées. De plus, il convient d'apprendre aux personnes atteintes de diabète à surveiller les sites d'injection pour repérer une douleur, un œdème, un érythème, une chaleur ou une suppuration.

### 5.1.3 Œdème lié à l'insuline

L'œdème lié à l'insuline est une complication de l'insulinothérapie qui peut apparaître peu de temps après l'instauration d'un traitement intensif dans le cas d'un diabète récent avec gestion glycémique sous-optimale<sup>185</sup> ou après l'administration d'une forte dose d'insuline chez des personnes diabétiques en mauvais état nutritionnel.<sup>186,187</sup> L'incidence réelle de l'œdème lié à l'insuline n'est pas établie et cette complication touche le plus souvent les enfants et les adolescents.<sup>186</sup> Malgré sa nature auto-limitante, elle est observée dans de rares cas en association avec un épanchement pleural, une insuffisance cardiaque ou un œdème généralisé.<sup>188</sup> En ce qui concerne le mécanisme conduisant à l'œdème lié à l'insuline, la carence en insuline induit un état catabolique.<sup>189,190</sup> Une réanimation liquidienne intensive pendant la phase initiale de traitement peut entraîner une extravasation de liquide dans le tissu sous-cutané, exacerbant l'œdème.<sup>191</sup>

De plus, la sévérité de l'œdème est corrélée négativement avec l'IMC, les cas les plus sévères survenant chez des personnes diabétiques extrêmement maigres, ce qui suggère encore une fois l'existence d'un lien entre la résolution de l'état catabolique à l'instauration de l'insulinothérapie et l'apparition d'un œdème.<sup>191</sup>

L'œdème lié à l'insuline disparaît souvent spontanément en une à trois semaines ; diminuer les doses d'insuline peut aussi aider à le réduire.<sup>186</sup> Un traitement diurétique de courte durée,<sup>187</sup> une restriction du sel et l'administration d'éphédrine<sup>192</sup> ont été décrits et peuvent avoir une efficacité dans le traitement de l'œdème aigu, mais sont rarement indiqués. La reprise de l'administration nécessaire d'insuline pour la gestion du DT1 doit être progressive et s'accompagner d'une réévaluation fréquente du statut liquidien.<sup>193,194</sup>

## 5.2. Maladies dermatologiques associées au diabète

### 5.2.1 Nécrobiose lipoidique (NL) du patient diabétique

La nécrobiose lipoidique est une dermatite granulomateuse chronique rare caractérisée par l'apparition de plaques au niveau des tibias, aux contours de coloration rouge-brunâtre avec un centre télangiectasique atrophié de coloration jaune-brunâtre.<sup>195,196</sup> La prévalence de la NL varie de 0,3 à 1,2 % chez les jeunes atteints de diabète sucré,<sup>197</sup> DT1 dans les deux tiers des cas. La NL est généralement asymptomatique, excepté lorsqu'elle s'accompagne d'ulcérations douloureuses, dans 25 à 33 % des cas.<sup>198</sup> La NL touche plus fréquemment les femmes que les hommes.<sup>199</sup>

La NL apparaît généralement au début et au milieu de l'âge adulte,<sup>200</sup> mais quelques études décrivent des cas chez des enfants

et des adolescents.<sup>201,202</sup> La région pré-tibiale est la plus couramment touchée et des lésions peuvent apparaître, dans de rares cas, sur les mains, les doigts, le visage, les avant-bras et le cuir chevelu<sup>199</sup> ainsi que, comme cela a été rapporté récemment, sur le tronc.<sup>203</sup> Il a été suggéré que la NL pourrait être une manifestation de microangiopathie, mais la responsabilité d'une gestion insuffisante de la glycémie dans l'apparition et la progression des lésions de NL reste controversée et les données disponibles sur la population pédiatrique sont limitées.<sup>204</sup>

Le traitement de la NL est complexe, débutant par l'administration de corticoïdes topiques, intralésionnels ou systémiques, avec une réponse variable. Environ 17 % des cas se résolvent spontanément après 8 à 12 ans.<sup>205</sup> Certains auteurs ont observé un effet bénéfique de l'arrêt du tabac et de l'amélioration de la gestion glycémique.<sup>206</sup>

Dans des rapports de cas, la doxycycline,<sup>207</sup> les anti-TNF $\alpha$ <sup>208</sup> et les inhibiteurs de JAK1/2<sup>209</sup> ont obtenu des résultats encourageants dans la prise en charge de cette affection.

### 5.2.2 Vitiligo

Le vitiligo vulgaris, ou dépigmentation de la peau, est plus fréquent dans le DT1 : il touche 1 à 7 % de l'ensemble des personnes diabétiques, contre 0,2 à 1 % dans la population générale.<sup>210</sup> La corrélation significative entre vitiligo et DT1 pourrait résulter d'une pathogenèse similaire de destruction induite par les lymphocytes T cytotoxiques autoréactifs dans les deux maladies.<sup>211</sup> La destruction des mélanocytes peut être induite par les lymphocytes T cytotoxiques CD8. Le dosage de la 25-hydroxy-vitamine D et une supplémentation doivent être envisagés car la carence en vitamine D est fréquemment associée au vitiligo.<sup>212</sup> Le traitement du vitiligo donne souvent des résultats médiocres. Les personnes atteintes de diabète doivent être mises en garde contre l'exposition au soleil et l'utilisation d'écrans solaires à large spectre doit être recommandée. Pour le vitiligo localisé, des crèmes topiques à base de corticoïdes ou d'inhibiteurs de la calcineurine sont à privilégier, tandis qu'un traitement par ultraviolets B peut être efficace dans le vitiligo généralisé.<sup>213</sup>

### 5.2.3 Autres affections cutanées liées au diabète

Les autres affections cutanées associées au diabète comprennent le granulome annulaire, la dermopathie diabétique, la dermatose perforante acquise et la bullose diabétique, ou dermatose bulleuse. Il existe d'autres troubles cutanés plus fréquents dans le contexte du diabète, comme le prurit, la xérose, le lichen plan, les papules de Huntley ou les verrues.<sup>148,214</sup> L'hyperglycémie provoque d'importantes altérations métaboliques et immunologiques, de sorte que les personnes diabétiques ont tendance à être plus vulnérables aux infections de peau.<sup>214</sup>

### 5.2.4 Limitation de la mobilité articulaire dans le diabète de l'enfant

La limitation de la mobilité articulaire (LJM) est provoquée par un dépôt anormal de collagène dans les tissus conjonctifs entourant les articulations. Cette affection, également appelée « cheiroarthropathie diabétique », est associée au diabète sucré de longue durée et à une gestion glycémique insuffisante. Sa prévalence varie de 8 à 58 % chez les personnes atteintes de diabète<sup>215</sup> et augmente avec l'âge.<sup>216,217</sup> Le risque d'apparition d'une LJM est associé à des taux élevés d'HbA1c.<sup>216</sup>

Les changements dus à la LJM débutent par les articulations

métacarpophalangiennes (MCP) et interphalangiennes proximales (IPP) du petit doigt et s'étendent en direction radiale. Dans certains cas, l'articulation interphalangienne distale (IP) peut être touchée. La limitation de mobilité est indolore et non handicapante dans la plupart des cas. Les personnes atteintes de diabète peuvent se trouver dans l'incapacité de serrer fermement leurs paumes l'une contre l'autre (« signe de la prière ») ou d'appuyer la paume sur une table lorsque l'avant-bras est perpendiculaire à la surface (« signe de la table »).<sup>218</sup> Ces modifications sont imputables à l'extension périarticulaire du tissu conjonctif. Une étude récente a évalué la mobilité de l'articulation de la cheville à l'aide d'un inclinomètre et montré une diminution significative chez des jeunes atteints de DT1 ; la flexion plantaire et la dorsiflexion étaient significativement plus faibles chez les patients diabétiques que chez les témoins.<sup>219</sup>

La LJM est fortement associée à des changements microvasculaires<sup>220</sup> et macrovasculaires, et le diagnostic de LJM devrait conduire à établir un bilan des séquelles associées.<sup>221</sup> Il n'existe pas de traitement curatif. Les personnes diabétiques symptomatiques peuvent tirer profit d'un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens ou par infiltrations de corticoïdes.<sup>222</sup> La prise en charge la plus efficace consiste à améliorer la gestion de la glycémie, et à pratiquer des étirements réguliers pour maintenir la mobilité et freiner l'évolution de la limitation.<sup>223</sup> Jusqu'à présent, les traitements médicaux ciblant la formation de dérivés glycosylés s'accumulant sur le collagène et d'autres tissus conjonctifs, jugés responsables du développement de la LJM, n'ont pas eu de résultats positifs.<sup>215</sup>

## 6. SANTÉ OSSEUSE ET DIABÈTE DE TYPE 1

Des éléments de plus en plus nombreux suggèrent que la densité minérale osseuse (DMO), la structure osseuse, le risque de fracture, les marqueurs du remodelage osseux (MRO) et le métabolisme osseux sont altérés dans le DT1. Les résultats publiés sont cependant contradictoires, en raison de l'hétérogénéité des populations étudiées en termes de groupes d'âge, de critères métaboliques et de méthodes d'évaluation de la DMO. Il a été démontré à plusieurs reprises que le DT1 est associé à un risque accru de fracture.<sup>224,225</sup>

Une étude longitudinale a indiqué que le risque de fracture incidente chez des patients diabétiques était plus élevé à tous les âges de la vie, sans différence entre les sexes. Dans l'enfance (0-19 ans), le risque de tous types de fractures était 14 % plus élevé (plage 1 à 29 %), et ce chiffre doublait chez les adultes atteints de DT1, par comparaison avec des témoins en bonne santé.<sup>224</sup> Le risque d'augmentation du taux de fracture semble associé à la diminution de la DMO, mais d'autres facteurs peuvent également intervenir.<sup>226-230</sup>

Malgré l'augmentation du risque de fracture, la densité osseuse réduite évaluée par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) n'est pas toujours cohérente chez les jeunes et les adultes atteints de DT1, et des biais potentiels peuvent concerner le statut pubertaire, la durée du diabète et les méthodes différentes d'évaluation de la DMO.<sup>226,231-234</sup> Toutefois, une diminution de la DMO trabéculaire a été démontrée par des mesures de tomодensitométrie quantitative périphérique (pQCT) évaluant les changements osseux volumétriques,<sup>235,236</sup> et une

**Tableau 1.** Résumé des complications courantes et affections associées chez l'enfant et l'adolescent atteint de diabète de type 1.

Comorbidité auto-immune	Symptômes	Facteurs de risque	Dépistage et tests de confirmation	Recommandations de dépistage
Maladie thyroïdienne				
<i>Thyroidite d'Hashimoto</i>	Retard de croissance linéaire Goitre indolore Fatigue Intolérance au froid Bradycardie Prise de poids Hypoglycémie possible	Âge Durée du DT1 Présence d'auto-anticorps anti-GAD MC	Anticorps antithyroperoxydase, anticorps antithyroglobuline, TSH, T4 ou T4 libre	Au moment du diagnostic (après établissement de la gestion glycémique) : anticorps antithyroperoxydase et antithyroglobuline, TSH Tous les 2 ans : TSH (plus tôt si la recherche d'auto-anticorps antithyroïdiens au moment du diagnostic était positive ou en cas de symptômes)
<i>Maladie de Graves-Basedow</i>	Perte de poids Appétit normal/augmenté Palpitations Intolérance à la chaleur Goitre Proptose Gestion glycémique insuffisante	Âge Durée du DT1 Présence d'auto-anticorps anti-GAD	Immunoglobulines thyroestimulantes, TSH, T4 ou T4 libre, T3	Symptômes associés

Maladie gastro-intestinale				
<i>Maladie cœliaque</i>	Le plus souvent asymptomatique Hypoglycémie Retard de croissance linéaire Diarrhées Nausées, vomissements, douleurs abdominales	Parent au premier degré atteint Autre maladie auto-immune	Anticorps anti-transglutaminase tissulaire Anticorps anti-endomysium	Année suivant le diagnostic Tous les 2 à 5 ans (plus fréquemment en cas de symptômes ou si un parent au premier degré est atteint de MC)
<i>Maladie gastrique auto-immune</i>	Le plus souvent asymptomatique Anémie (anémie pernicieuse ou ferriprive)	Auto-immunité thyroïdienne Persistance d'auto-anticorps anti-GAD	Anticorps anti-cellules pariétales (PCA) Numération sanguine, vitamine B12, ferritine, gastrine	Symptômes associés
Insuffisance				
<i>Insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison)</i>	Hypoglycémie Fatigue Nausées Perte de poids Goût prononcé pour le sel Hypotension posturale Hyperpigmentation de la peau et des muqueuses	Parent au premier degré atteint	Anticorps anti-21-hydroxylase ACTH plasmatique, cortisol sérique à 8 h, électrolytes, activité rénine plasmatique	Symptômes associés
Maladie cutanée				
<i>Vitiligo</i>	Dépigmentation cutanée clairement délimitée touchant les extrémités, le visage, le cou et le tronc	Anomalies thyroïdiennes, syndrome polyglandulaire auto-immun (APS) et carence en vitamine D	Diagnostic clinique	Symptômes associés
<i>Alopécie</i>	Zones rondes et/ou ovales non cicatricielles de perte de cheveux	Syndrome polyglandulaire auto-immun de type 2	Diagnostic clinique	Symptômes associés
Maladie vasculaire touchant le collagène				
<i>Arthrite juvénile idiopathique</i>	Inflammation articulaire caractérisée par un gonflement, une limitation de l'amplitude de mouvements et une sensibilité ; les symptômes peuvent persister au moins six semaines		Diagnostic clinique	Symptômes associés
<i>Syndrome de Gougerot-Sjögren</i>	Xérophtalmie (yeux secs) et xérostomie (bouche sèche), parotidite récurrente, atteinte d'autres organes		Diagnostic clinique	Symptômes associés
<i>Psoriasis</i>	Affection cutanée caractérisée par des plaques rouges et épaisses à la surface irrégulière, recouvertes de squames blanchâtres		Diagnostic clinique	Symptômes associés
<i>Sarcoïdose</i>	Granulomes non caséux, touchant principalement les ganglions lymphatiques, les poumons, les yeux et la peau		Diagnostic clinique	Symptômes associés
<i>Sclérodermie diabétique</i>	Épaississement de la peau avec aspect « peau d'orange » caractéristique		Diagnostic clinique	Symptômes associés

MC : maladie cœliaque ; GAD : acide glutamique décarboxylase ; DT1 : diabète sucré de type 1 ; TSH : hormone thyroïdienne ; T4 : thyroxine ; ACTH : hormone corticotrope

altération de la microstructure du squelette a été rapportée chez des jeunes filles pubères atteintes de DT1 dont la DMO était normale.<sup>237</sup> Les données disponibles suggèrent que l'atteinte microvasculaire induit des changements microarchitecturaux en augmentant la porosité corticale, et est associée à une diminution du remodelage osseux. Il n'existe aucun lien direct démontré entre microangiopathie et incidence de fractures.<sup>238</sup> Enfin, il a été indiqué qu'un indice de santé osseuse<sup>239</sup> et la géométrie osseuse étaient altérés chez les enfants atteints de DT1, et associés aux marqueurs du remodelage osseux.<sup>240</sup>

De plus, l'accumulation d'anomalies osseuses (densité et qualité) dans le DT1<sup>241</sup> a probablement une étiologie multifactorielle, impliquant la diminution de la formation osseuse et des anomalies de la qualité osseuse.

Il a été amplement démontré que les effets de l'augmentation des taux d'HbA1c sont associés à une faible DMO,<sup>231,232,234,242</sup> comme confirmé par une méta-analyse en 2021.<sup>243</sup> Néanmoins, une méta-analyse récente n'a pas confirmé cette observation.<sup>244</sup> Comme détaillé plus haut, les comorbidités telles que la MC et le dysfonctionnement thyroïdien peuvent également avoir des effets néfastes sur la santé osseuse dans le DT1,<sup>230</sup> mais l'étendue réelle de ces effets chez les enfants et les adolescents reste à clarifier.<sup>245</sup>

L'influence du métabolisme du glucose sur la régulation du métabolisme osseux semble complexe et non encore parfaitement comprise. Les marqueurs du remodelage osseux paraissent affectés chez les jeunes atteints de DT1.<sup>246</sup> L'altération des MRO a été observée dès la période de lune de miel du DT1 chez des enfants et des adolescents,<sup>247</sup> et des associations ont été décrites entre résorption osseuse et sensibilité accrue à l'insuline.<sup>248</sup> Les MRO semblent également influencés par une durée plus longue du DT1,<sup>249</sup> avec une augmentation de la résorption osseuse correspondant à des taux plus élevés de RANKL et plus faibles d'OPG chez 71 jeunes atteints de DT1 âgés de 5 à 18 ans, par comparaison avec 50 témoins. À noter toutefois que les données de la littérature concernant RANKL et l'OPG sont contradictoires. Une autre étude pédiatrique a montré que des scores Z plus élevés de CTX (autre marqueur de résorption osseuse) chez 173 enfants et adolescents atteints de DT1 âgés de 7 à 18 ans étaient associés à des taux réduits d'HbA1c, ce qui suggère également une interaction entre métabolisme osseux et du glucose.<sup>250</sup>

L'évaluation régulière de la santé osseuse par densitométrie est encore controversée et n'est pas recommandée. Dans certains groupes spécifiques, par exemple chez les patients atteints de MC, l'évaluation de la santé osseuse devrait être envisagée car les mécanismes en jeu dans les anomalies de la DMO observées dans la MC associée au DT1 pourraient ne pas résulter uniquement d'un défaut d'absorption du calcium ou de la vitamine D, mais impliquer des voies de signalisation inflammatoire. Chez tous les jeunes atteints de DT1, une nutrition appropriée contenant du calcium, le maintien de taux normaux de vitamine D, l'absence de tabagisme et la pratique régulière d'exercice en charge sont des facteurs importants pour la santé osseuse. D'autres études interventionnelles sont cependant nécessaires.<sup>251</sup> La recherche d'une carence en vitamine D, en particulier dans les groupes à haut risque (MC, thyroïdite auto-immune, carnation foncée) doit être envisagée chez les jeunes atteints de DT1.

## 7. SANTÉ BUCCO-DENTAIRE

Les jeunes atteints de DT1 sont exposés à un risque plus élevé de problèmes bucco-dentaires, notamment parodontite, gingivite, infections et caries, et le risque augmente encore avec la hausse des taux d'HbA1c.<sup>252-255</sup> L'hyperglycémie contribue à réduire le flux salivaire, favorisant les caries et la parodontose. De plus, des données démontrent que des taux élevés de médiateurs pro-inflammatoires associés à une gestion sous-optimale du diabète et à un stress oxydatif dans le tissu gingival jouent un rôle dans l'intensification de la destruction parodontale observée.<sup>256</sup> Les traitements de l'hypoglycémie consistant en boissons carbonatées sucrées et confiseries peuvent également accroître le risque de carie dentaire. Chez les adultes atteints de DT1, une gestion glycémique sous-optimale est associée à un risque accru de future perte dentaire.<sup>257</sup> Malgré cette augmentation des risques, il a été démontré que les enfants atteints de diabète ont une hygiène bucco-dentaire insuffisante.<sup>253</sup> Par conséquent, dans le cadre de la prise en charge préventive, le maintien de la santé bucco-dentaire et un examen dentaire régulier sont recommandés chez les jeunes atteints de DT1.

## Références:

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



- Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2010–2012.
43. Jonsdottir B, Andersson C, Carlsson A, et al. Thyroid autoimmunity in relation to islet autoantibodies and HLA-DQ genotype in newly diagnosed type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetologia*. 2013;56(8):1735–1742.
  44. 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, Dabadghao P, et al. Prevalence of celiac disease in Indian children with type 1 diabetes. *Indian Journal of Gastroenterology* : 2016;35(5):372–378.
  67. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Chan AK, Craig ME. Coeliac disease in Type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabet Med*. 2012;29(9):e286–289.
  68. Cerutti F, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1294–1298.
  69. Fröhlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S, et al. Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy-proven celiac disease. *The Journal of Pediatrics*. 2011;158(4):589–593. e582.
  70. Vajravelu ME, Keren R, Weber DR, Verma R, De León DD, Denburg MR. Incidence and risk of celiac disease after type 1 diabetes: A population-based cohort study using the health improvement network database. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(8):1422–1428.
  71. Goodwin G. Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Distinct Autoimmune Disorders That Share Common Pathogenic Mechanisms. *Hormone Research in Paediatrics*. 2019;92(5):285–292.
  72. Bakker SF, Tushuizen ME, Stokvis-Brantsma WH, et al. Frequent delay of coeliac disease diagnosis in symptomatic patients with type 1 diabetes mellitus: clinical and genetic characteristics. *Eur J Intern Med*. 2013;24(5):456–460.
  73. Kurppa K, Laitinen A, Agardh D. Coeliac disease in children with type 1 diabetes. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2018;2(2):133–143.
  74. Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, et al. Celiac Disease in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: Importance of Hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32(1):37–40.
  75. Sun S, Puttha R, 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<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-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 LJ. Safety and efficacy of insulin therapy delivered via a 4mm pen needle in obese patients with diabetes. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(3):329-338.
  154. Bertuzzi F, Meneghini E, Bruschi E, Luzi L, Nichelatti M, Epis O. Ultrasound characterization of insulin induced lipohypertrophy in type 1 diabetes mellitus. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2017;40(10):1107-1113.
  155. Hambridge K. The management of lipohypertrophy in diabetes care. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*. 2007;16(9):520-524.
  156. Lopez X, Castells M, Ricker A, Velazquez EF, Mun E, Goldfine AB. Human insulin analog-induced lipoatrophy. *Diabetes Care*. 2008;31(3):442-444.
  157. Phua EJ, Lopez X, Ramus J, Goldfine AB. Cromolyn sodium for insulin-induced lipoatrophy: old drug, new use. *Diabetes Care*. 2013;36(12):e204-205.
  158. Holstein A, Stege H, Kovacs P. Lipoatrophy associated with the use of insulin analogues: a new case associated with the use of insulin glargine and review of the literature. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9(2):225-231.
  159. Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(10):661-667.
  160. Radermecker RP, Pierard GE, Scheen AJ. Lipodystrophy reactions to insulin: effects of continuous insulin infusion and new insulin analogs. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2007;8(1):21-28.
  161. Babiker A, Datta V. Lipoatrophy with insulin analogues in type I diabetes. *Arch Dis Child*. 2011;96(1):101-102.
  162. Chantelau EA, Praetor R, Praetor J, Poll LW. Relapsing insulin-induced lipoatrophy, cured by prolonged low-dose oral prednisone: a case report. *Diabetology & Metabolic syndrome*. 2011;3(1):33.
  163. Ramos AJ, Farias MA. Human insulin-induced lipoatrophy: a successful treatment with glucocorticoid. *Diabetes Care*. 2006;29(4):926-927.
  164. Kumar O, Miller L, Mehtalia S. Use of dexamethasone in treatment of insulin lipoatrophy. *Diabetes*. 1977;26(4):296-299.
  165. Whitley TH, Lawrence PA, Smith CL. Amelioration of insulin lipoatrophy by dexamethasone injection. *Jama*. 1976;235(8):839-840.
  166. Association AD. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care*. 2021;44:85-99.
  167. Rachmiel M, Landau Z, Boaz M, et al. The use of continuous glucose monitoring systems in a pediatric population with type 1 diabetes mellitus in real-life settings: the AWeSoMe Study Group experience. *Acta Diabetologica*. 2015;52(2):323-329.
  168. Hoeks LB, Greven WL, de Valk HW. Real-time continuous glucose monitoring system for treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetic Medicine*. 2011;28(4):386-394.
  169. Mauras N, Beck R, Xing D, et al. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 years. *Diabetes Care*. 2012;35(2):204-210.
  170. Asarani NAM, Reynolds AN, Boucher SE, de Bock M, Wheeler BJ. Cutaneous Complications With Continuous or Flash Glucose Monitoring Use: Systematic Review of Trials and Observational Studies. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(2):328-337.
  171. Burgmann J, Biester T, Grothaus J, Kordonouri O, Ott H. Pediatric diabetes and skin disease (PeDiSkin): A cross-sectional study in 369 children, adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2020;21(8):1556-1565.
  172. Berg AK, Olsen BS, Thyssen JP, et al. High frequencies of dermatological complications in children using insulin pumps or sensors. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(4):733-740.

173. Heinemann L, Kamann S. Adhesives Used for Diabetes Medical Devices: A Neglected Risk With Serious Consequences? *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(6):1211-1215.
174. Schwensen JF, Friis UF, Zachariae C, Johansen JD. Sensitization to cyanoacrylates caused by prolonged exposure to a glucose sensor set in a diabetic child. *Contact Dermatitis*. 2016;74(2):124-125.
175. Hyry HSI, Liippo JP, Virtanen HM. Allergic contact dermatitis caused by glucose sensors in type 1 diabetes patients. *Contact Dermatitis*. 2019;81(3):161-166.
176. Mowitz M, Herman A, Baeck M, et al. N,N-dimethylacrylamide-A new sensitizer in the FreeStyle Libre glucose sensor. *Contact Dermatitis*. 2019;81(1):27-31.
177. Herman A, de Montjoye L, Marot L, Baeck M. Induction of leukoderma following allergic contact dermatitis to FreeStyle Libre. *Contact Dermatitis*. 2019;81(6):456-458.
178. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Cutaneous adverse events related to FreeStyle Libre device - Authors' reply. *Lancet*. 2017;389(10077):1396-1397.
179. Herman A, Uter W, Rustemeyer T, et al. Position statement: The need for EU legislation to require disclosure and labelling of the composition of medical devices. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(7):1444-1448.
180. Conwell LS, Pope E, Artilles AM, Mohanta A, Daneman A, Daneman D. Dermatological complications of continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 2008;152(5):622-628.
181. DeSalvo DJ, Maahs DM, Messer L, et al. Effect of lipohypertrophy on accuracy of continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(10):e166-167.
182. McNichol L, Lund C, Rosen T, Gray M. Medical adhesives and patient safety: state of the science: consensus statements for the assessment, prevention, and treatment of adhesive-related skin injuries. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2013;40(4):365-380; quiz E361-362.
183. Paret M, Barash G, Rachmiel M. "Out of the box" solution for skin problems due to glucose-monitoring technology in youth with type 1 diabetes: real-life experience with fluticasone spray. *Acta Diabetologica*. 2020;57(4):419-424.
184. Messer LH, Berget C, Beatson C, Polsky S, Forlenza GP. Preserving Skin Integrity with Chronic Device Use in Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(S2):S254-S264.
185. Sawalha N, Geddie H. Insulin Edema Associated With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes and High Glycated Hemoglobin: A Case and Review of the Pediatric Literature. *Can J Diabetes*. 2021;45(6):571-574.
186. Chelliah A, Burge MR. Insulin edema in the twenty-first century: review of the existing literature. *J 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, Sfrikakis 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, Holtfrete 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.