

Association Diabète type 1 et maladies auto immunes chez l'enfant : particularités épidémiologiques, cliniques et évolutives

Associated autoimmune diseases in children with type 1 diabetes mellitus : epidemiological, clinical, and evolutionary features

Yahyaoui. S, Issaoui. T, Ben Rabeh. R, Bouyahya. O, Boukthir. S, Mazigh. S

Service de Medecine Infantile C, Hôpital Béchir Hamza de Tunis, Tunisie

ABSTRACT :

Introduction : Le diabète de type 1 (DID) est l'endocrinopathie la plus fréquente de l'enfant. C'est une affection auto-immune qui s'associe volontiers à d'autres maladies auto-immunes (MAI). La prévalence de ces associations ainsi que leurs répercussions sur l'équilibre et l'évolution du diabète sont peu étudiées. Notre objectif était d'étudier les particularités épidémiologiques, cliniques, para-cliniques et évolutives des enfants présentant un DID associé à une autre maladie auto-immune.

Méthodes : étude rétrospective descriptive et analytique d'un échantillon d'enfants diabétiques durant une période de 12 ans allant du 01/01/2003 jusqu'au 31/12/2014. Nous avons comparé le groupe MAI+ incluant les enfants présentant un DID associé à une autre affection auto-immune et le groupe MAI- incluant les enfants présentant un DID seul.

Résultats : Nous avons colligé 308 enfants diabétiques. La prévalence de l'association du DID à une autre MAI était de 11,4% (N=35). Six ont été observées avec en premier rang la maladie cœliaque (N=15), suivie des dysthyroïdies (N=10) puis du vitiligo (N=6), du psoriasis (N=2), de la sclérose en plaque (N=1) et l'hépatite auto-immune (N=1). Le groupe « MAI+ » s'est distingué par une fréquence plus élevée des antécédents familiaux de 1er degré de DID ($p=0,03$) et des antécédents familiaux de MAI ($p=0,014$). Aucune particularité clinique ni para-clinique n'a été observée. Aucune différence dans la fréquence de survenue des complications aiguës du diabète n'a été observée. Concernant les complications tardives, le groupe « MAI+ » s'est distingué par une fréquence de la neuropathie diabétique plus élevée (18,2% vs 5,4% ; $p=0,028$). La moyenne des hospitalisations était aussi plus élevée dans le groupe « MAI+ » (2,8 vs 2,1 hospitalisations/an ; $p=0,05$).

Conclusion : L'association du DID avec d'autres MAI chez l'enfant est fréquente et souvent asymptomatique. Elle mérite une attention particulière en matière de dépistage et de prise en charge.

Mots clés : Diabète de type 1, Maladies auto-immunes, Enfant.

ABSTRACT :

Introduction : Diabetes mellitus is the most frequent pediatric endocrinopathy. It is an autoimmune disease that is readily associated with other autoimmune diseases. The prevalence of these associations and their impact on the balance and evolution of diabetes are not well known. We aimed to study the epidemiological, clinical and evolutionary features of children with Type 1 diabetes associated with other autoimmune disease.

Methods : This was a retrospective descriptive and analytical study of a sample of children with diabetes recruited during a 12-years period from 01/01/2003 until 31/12/2014. We compared 2 groups: AID+ including children in whom diabetes was associated with other autoimmune disease and AID- including children with only diabetes.

Auteur correspondant :

Dr. YAHYAOUI salem

Service de Medecine Infantile C, Hôpital Béchir Hamza de Tunis, Tunisie

Tél : 00 226 97 803 812

E-mail : yahyaouisalem@yahoo.fr

Results : We collected 308 diabetic children, which mean an average hospital incidence of 25.6 cases / year. The prevalence of the association of diabetes with another autoimmune disease was of 11.4% (N=35). The most prevalent association was with celiac disease (15 cases) followed by autoimmune thyroid diseases (10 cases) followed by vitiligo (N=6), psoriasis (N=2), multiple sclerosis (N=1) and autoimmune hepatitis (N= 1). Besides to a higher frequency of diabetes in first-degree relatives ($p=0.03$), AID+ group showed a higher frequency of family history of AID ($p=0.014$). No clinical differences were observed. The frequency of acute complications was similar in the 2 groups. Regarding late complications of diabetes, "AID+" group showed higher frequency in the occurrence of diabetic neuropathy (18.2% vs 5.4%; $p=0.028$). The mean frequency of hospitalizations was also higher in the "AID+" group (2.8 vs 2.1, $p=0.05$).

Conclusion : The association of diabetes mellitus with other autoimmune diseases is frequent and often asymptomatic, which implies special attention in terms of screening and management.

Key-words : Type 1 Diabetes Mellitus – Autoimmune Diseases – Association – Children.

Abréviations :

DID : Diabète Insulinodépendant.

MAI : Maladie auto-immune.

MAIF : Maladie auto-immune Familiale.

IMC : Indice de masse corporelle.

GAJ : Glycémie à jeun.

HbA1c : L'hémoglobine glyquée.

IOTF : International Obesity Task Force.

MC : Maladie coeliaque.

INTRODUCTION :

Le diabète type 1 (DID) est l'endocrinopathie la plus fréquente chez l'enfant. Son incidence est en augmentation régulière ainsi que le coût de sa prise en charge. Quoique son étiopathogénie soit complexe et multifactorielle, la théorie auto-immune est communément admise. Par ailleurs, ce processus auto-immun qui affecte les cellules pancréatiques peut aussi toucher d'autres organes d'où l'apparition d'autres maladies auto-immunes (MAI). Cependant, la prévalence de ces associations demeure peu étudiée. D'autre part, une telle co-morbidité est susceptible d'influencer le profil évolutif du diabète avec une probable potentialisation de ses complications et de son retentissement social ce qui alourdit d'avantage la prise en charge de cette pathologie. L'objectif de cette étude était d'étudier les particularités épidémiologiques, cliniques, para-cliniques et évolutives des enfants présentant un DID associé à une autre maladie auto-immune.

MÉTHODES :

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive et analytique menée sur une période de 12 ans allant du 01/01/2003 jusqu'au 31/12/2014. Nous avons inclus tous les enfants ayant un DID, défini selon les critères

de l'Association Américaine du Diabète [1]. Nous avons recueilli les données à partir des dossiers d'hospitalisation et de consultations externes. Nous avons relevé les données relatives aux antécédents familiaux de diabète du type 1 et du type 2 et la présence de maladies auto-immunes familiales (MAIF). Pour chaque patient nous avons relevé l'âge au moment du diagnostic, la circonstance de découverte du DID et les données cliniques comportant les paramètres anthropométriques : poids, la taille et l'indice de masse corporelle (IMC) interprété selon les seuils de l'International Obesity Task Force (IOTF) [2] ainsi que les données biologiques: la glycémie à jeun (GAJ) en mmol/L, le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), l'urémie en mmol/L et la créatininémie en $\mu\text{mol/L}$. Concernant le profil évolutif de la maladie, nous avons étudié le retentissement sur la croissance évaluée à la dernière consultation, les dernières valeurs biologiques et nous avons aussi comptabilisé pour chaque malade les épisodes d'acidocétoses, de cétooses et d'hypoglycémies. Nous avons précisé les complications dégénératives du diabète: la rétinopathie [3], la néphropathie [4], la neuropathie [5], ainsi que les cas de retard staturopondéral [6] et de retard pubertaire [7] où l'imputabilité du diabète est retenue après élimination des autres étiologies possibles. Le retentissement social a été évalué par le nombre d'hospitalisations par malade. Nous avons défini deux groupes : le groupe MAI+ comportant les enfants diabétiques présentant d'autres MAI associées et le groupe MAI- des enfants diabétiques indemnes d'autres MAI. Le diagnostic de la MC était basé sur les critères de la Société Européenne de Gastroentérologie Pédiatrique [8]. Les dysthyroïdies auto-immunes regroupaient les dysthyroïdies associées à une positivité des anticorps thyroïdiens et les dysthyroïdies non attribuables à une étiologie non auto-immune tel que les anomalies congénitales [9]. Le diagnostic du vitiligo était retenu devant des lésions cutanées hypo pigmentées ou dépigmentées à limites nettes et siégeant dans des régions typiques. Le diagnostic de psoriasis était porté sur la reconnaissance clinique de la lésion [10]. Le diagnostic de sclérose en plaque était posé selon les critères de McDonald révisés en 2010 [11].

Le diagnostic des hépatites auto-immunes (HAI) reposait sur les critères du groupe international des hépatites auto-immunes établis en 1992 et simplifiés en 2008 [12]. Les données ont été analysées au moyen du logiciel SPSS version 19.0. Les comparaisons de 2 moyennes sur séries indépendantes ont été effectuées au moyen du test t de Student pour séries indépendantes. Les comparaisons de pourcentages sur séries indépendantes ont été effectuées par le test du chi-deux de Pearson, et en cas de non validité de ce test, par le test exact bilatéral de Fisher. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS :

Durant la période d'étude, nous avons colligé 308 enfants diabétiques. L'incidence hospitalière moyenne était de 7,1 nouveaux cas/an/1000 hospitalisations.

Le DID était associé à d'autres co-morbidités auto-immunes dans 35 cas (11,4%). Nous avons observé six MAI. Il s'agissait de la MC en premier rang (N=15). Suivie par les dysthyroïdies auto-immunes (N=10), le vitiligo (N=6), le psoriasis (N=2), la sclérose en plaque (N=1) et l'hépatite auto-immune (N=1). L'âge moyen de diagnostic du DID dans le groupe MAI+ était de $7,07 \pm 4,11$ ans avec des extrêmes allant d'un an jusqu'à 14,92 ans. Il était de $6,84 \pm 3,92$ dans le groupe MAI- ($p=0,74$). La prédominance féminine était plus marquée dans le groupe MAI+ avec un sex ratio de 0,84 versus 0,92 sans différence statistiquement significative ($p=0,8$). La notion de consanguinité a été retrouvée respectivement dans 25,7% des enfants du groupe MAI+ et 26,7% dans l'autre groupe ($p=0,84$). Quatorze enfants du groupe MAI+ (40%) avaient des antécédents familiaux de DID versus 74 dans le groupe MAI- (27,1) ($p=0,067$). Des antécédents familiaux de DNID étaient retrouvés dans 40 % et 35,2% des cas respectivement dans les deux groupes ($p=0,623$). La présence de MAI familiale était significativement plus élevée dans le groupe MAI+ (tableau 1).

Tableau I : Comparaison des antécédents familiaux des deux groupes.

	Groupe MAI-(n=273)	Groupe MAI+(n=35)	p
Consanguinité	73(26,7%)	9(25,7%)	0,84
Diabète type 1	74(27,1%)	14(40%)	0,067
Diabète type 2	96(35,2%)	14(40%)	0,62
Autres atteintes auto-immunes	35(12,8%)	10(28,6%)	0,014

Le diabète a été révélé par une cétose diabétique dans 48,3% dans le groupe MAI+. Cette circonstance de découverte occupait le second rang après l'acidocétose diabétique dans le groupe MAI-. Cependant, la comparaison des fréquences des différentes circonstances de découverte entre les deux groupes n'avait pas montré de différence significative ($p=0,53$). Lors de la première consultation, les paramètres anthropométriques étaient similaires dans les deux groupes. Les caractéristiques cliniques et paracliniques des deux groupes au moment du diagnostic sont illustrées par le tableau numéro 2.

Tableau II : Les caractéristiques cliniques et biologiques des deux groupes au moment du diagnostic.

		MAI+	MAI-	P
Circonstances de découverte du diabète	Acidocétose	12	128	0,53
	Cétose	17	98	
	Signes cardinaux du diabète	6	44	
	Découverte fortuite	0	3	

Poids	<-2DS	0 (0%)	4 (1,5%)	0,757
	[-2 ; +2DS]	28 (82,4%)	222 (82,5%)	
	>+2DS	6(17,6%)	43 (16%)	
Taille	<-2DS	0 (0%)	3 (1,2%)	0,702
	[-2 ; +2DS]	32 (94,1%)	232 (90,3%)	
	>+2DS	2(5,9%)	22(8,6%)	
GAJ moyenne (mmol/L)		11,61 ± 6,14	13,01 ± 7,18	0,280
HbA1c moyenne (%)		10,06 ± 2,99	9,45 ± 2,78	0,303
Urémie moyenne (mmol/L)		3,99 ± 1,53	4,43 ± 1,51	0,134
Créatininémie moyenne (µmol/L)		43,06 ± 13,15	43,75 ± 16,86	0,834

GAJ : Glycémie à Jeun; HbA1c : Hémoglobine Glyquée.

La valeur moyenne de la GAJ dans le groupe MAI+ était de $11,61 \pm 6,14$ mmol/L versus $13,01 \pm 7,18$ mmol/L dans le groupe MAI- ($p=0,28$). La moyenne de l'HbA1c était de $10,06 \pm 2,99$ % dans le groupe MAI+ versus $9,45 \pm 2,78$ % dans l'autre groupe. Tous les enfants ont été initialement mis sous traitement à base d'insuline humaine. Au cours du suivi, 13 enfants ont été mis sous analogues d'insuline. Tous les enfants ainsi que leurs parents avaient bénéficié d'une éducation concernant la conduite du traitement, l'auto-surveillance à domicile, le régime diabétique et les complications aiguës. Parmi les 35 enfants appartenant au groupe MAI+, 3 étaient perdus de vue versus 64 dans le groupe MAI- ($p=0,141$). La durée moyenne de suivi était de $5,74 \pm 4,6$ ans dans le groupe MAI+ et de $5,89 \pm 4,07$ ans dans l'autre groupe ($p=0,845$). Le tableau numéro 3 résume la comparaison des données évolutives des deux groupes.

Tableau III : Les données cliniques des deux groupes à la dernière consultation.

		MAI+ (N=32)	MAI- (N=209)	p
Poids	<-2DS	1(3,1%)	8(3,8%)	0,872
	[-2;+2DS]	27(84,4%)	168(80,4%)	
	>+2DS	4(12,5%)	33(15,7%)	
Taille	<-2DS	3(9,4%)	15(7,2%)	0,793
	[-2;+2DS]	27(84,4%)	185(88,5%)	
	>+2DS	2(6,3%)	9(4,3%)	
IMC	<18Kg/m ²	18(56,3%)	95(45,5%)	0,484
	[18 ; 25 Kg/m ²]	12(37,5%)	102(48,8%)	
	>25Kg/m ²	2(6,3%)	12(5,7%)	
	Retard Pubertaire	3(9,4%)	11 (5,3%)	
La moyenne de la GAJ (mmol/L)		15,07±7,71	14,38±6,68	0,592
La moyenne de l'HbA1c (%)		10,16 ±2,38	10,55 ±2,53	0,415

La cétose	N=9	N=71	0,1
L'acido-cétose	N=13(40%)	N=59	0,5
L'hypoglycémie	N= 9	N= 50	0,1
Rétinopathie	0%	3 (1,4%)	0,603
Néphropathie	6 (18,8%)	42 (20%)	0,839
Neuropathie	6 (18,8%)	11 (5,3%)	0,028
Lipodystrophie	11 (34%)	82 (39%)	0,533

L'âge moyen des enfants du groupe MAI+ au cours de la dernière consultation était de $12,75 \pm 3,98$ ans versus $12,71 \pm 4,37$ ans dans le groupe MAI- ($p=0,963$). La répartition des enfants en fonction de leurs mesures anthropométriques de la dernière consultation était similaire dans les deux groupes. Les profils biologiques des enfants appartenant aux deux groupes étaient très proches. Nous n'avons pas observé de différence entre les deux groupes dans la fréquence de survenue des complications métaboliques du diabète. Parmi les complications dégénératives, la neuropathie diabétique était retrouvée plus fréquemment dans le groupe MAI+ (18,8%) avec une différence statistiquement significative ($p=0,028$). Nous avons noté également une fréquence légèrement plus élevée dans ce même groupe du retard staturo-pondéral et du retard pubertaire sans que la différence ne soit significative. La comparaison du nombre moyen d'hospitalisations par année entre les deux groupes a révélé une moyenne plus élevée dans le groupe MAI+ avec une différence presque significative ($2,8 \pm 2,3$ versus $2,1 \pm 1,9$; $p=0,058$). De même, nous avons noté une fréquence d'hospitalisation plus rapprochée dans le groupe MAI+ soit 1 hospitalisation/13 mois dans le groupe MAI+ versus 1 hospitalisation/16 mois dans le groupe MAI-.

DISCUSSION :

sur les 308 enfants inclus dans cette étude, Le DID était associé à d'autres MAI dans 11,4% des cas. Nous avons retrouvé 6 types de MAI, avec en premier rang la maladie coeliaque suivie des dysthyroïdies. Cette association était liée à une fréquence plus élevée des antécédents familiaux de DID de 1er degré ($p=0,03$) ainsi qu'une fréquence plus élevée des antécédents familiaux de MAI ($p=0,014$). L'association était pourvoyeuse d'une fréquence plus élevée d'apparition de la neuropathie diabétique. Le DID est une maladie à étio-pathogénie multifactorielle et complexe. Il s'agit d'une maladie auto-immune en dépit du rôle majeur que jouent les facteurs génétiques et environnementaux dans le déclenchement du processus d'auto-immunité [13]. A l'heure actuelle, on dénombre plus d'une centaine de MAI. La prévalence globale de l'association du DID à d'autres affections auto-immunes a été rapportée par deux études. Respectivement, Karavanaki [14] et Skowronek [15] avaient retrouvé cette association dans 23,6 % et 25,6% des cas. La différence entre ces chiffres et nos résultats pourrait être expliquée par l'insuffisance de la recherche des ces co-morbidités chez nos malades. Dans notre étude la MC était l'affec-

tion la plus associée au DID. Cette constatation est différente des données de la littérature qui classent la MC au second rang après les dysthyroïdies auto-immunes. En plus de l'origine auto-immune, la forte liaison entre la MC et le DID a deux principales explications.

D'une part, le facteur génétique commun dans l'apparition des deux maladies est la présence des génotypes HLA-DQ8 (DQB1*0302-DQA1*0301) et HLA-DQ2 (DQB1*0201-DQA1*0501) [16].

D'autre part, il est actuellement suggéré que le gluten serait un agent inducteur du développement du diabète de type 1 [17]. Dans notre étude, l'association du DID avec les pathologies thyroïdiennes a occupé le second rang dans les associations auto-immunes avec une prévalence de 3%. Cette constatation contraste avec une prévalence plus élevée rapportée dans la littérature et qui varie selon les études entre 15 et 30% [18-20]. Cet écart entre les données observées et celles de la littérature pourrait s'expliquer aussi part par la défaillance dans la démarche de dépistage de cette pathologie dans notre contexte, d'autant plus que la grande majorité de ces pathologies sont parfaitement asymptomatiques chez les enfants diabétiques [21].

Le rôle de l'hérédité dans la survenue des MAI d'une façon générale et particulièrement du DID a été souligné par plusieurs études [22, 23]. Une étude Suédoise menée par Hemminki et al [24], à l'échelle populationnelle, ayant inclus plusieurs générations le long du dernier siècle, qui s'est basée sur un registre national avait retrouvé que le risque de récurrence du DID au sein de la même famille était de 8,23 et que la présence d'une affection auto-immune multiplie le risque de survenue de DID chez la descendance de 1,6.

Dans notre étude, la fréquence des antécédents familiaux de MAI était significativement plus élevée chez les enfants diabétiques atteints d'une co-morbidité auto-immune ($p=0,014$).

Ainsi, on peut déduire que les antécédents familiaux de MAI constituent non seulement un facteur de risque du développement du DID mais aussi un facteur de risque de survenue de co-morbidité auto-immune chez les enfants atteints de DID. Dans notre étude, la comparaison globale des paramètres anthropométriques entre les deux groupes MAI+ et MAI- n'a pas montré de différence significative.

Cependant, une étude américaine a montré que seule la séropositivité des Anticorps anti-transglutaminase chez les enfants diabétiques était suffisante pour avoir un poids et un IMC significativement plus bas que chez les enfants diabétiques séronégatifs [25]. Toutefois, il est important de signaler que chez ces malades, le degré d'adhérence au régime sans gluten est un élément déterminant dans la récupération d'une bonne croissance staturo-pondérale [26]. Concernant les complications métaboliques, nous avons remarqué que les enfants du groupe MAI+ avaient une tendance à développer plus de complications métaboliques que le groupe MAI-. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature. Les données concernant les fréquences des complications dégénératives du diabète chez les patients présentant la co-morbidité DID et MC sont

divergents. Certaines études avaient rapporté que la présence de la MC accroît la fréquence de survenue de ces complications [27]. D'autres études n'avaient pas montré de différence entre les deux groupes [28].

La discordance des résultats rapportés peut être due à la variabilité des délais du diagnostic de la MC [26].

D'ailleurs, il a été prouvé que la longue durée d'évolution de la MC accroît le risque de rétinopathie diabétique [29] et que le manque d'adhérence au régime sans gluten accroît le risque de la néphropathie diabétique [30]. Quant aux complications microangiopathiques, il a été prouvé que l'association de dysthroïdies au DID augmente significativement le risque de la néphropathie et de la rétinopathie diabétiques [31]. Dans notre étude, nous avons trouvé que le groupe des enfants MAI+ avait une fréquence significativement plus élevée de neuropathie diabétique ($p=0,028$). A la différence des autres complications micro-angiopathiques diabétiques, des mécanismes auto-immuns sont impliqués dans la physiopathologie de la neuropathie diabétique puisqu'il a été observé une infiltration lymphocytaire des ganglions sympathiques des patients atteints de neuropathie diabétique autonome [32].

Finalement, cette étude est parmi les rares ayant étudié les différents aspects de l'association du DID aux autres MAI. Néanmoins, elle avait certaines limites. D'abord le caractère rétrospectif, faisant que beaucoup de données étaient manquantes. D'autre part, et bien que le dénominateur commun des différentes associations étudiées soit leur caractère auto-immun, il faut souligner la nature hétérogène de ce groupe de pathologies : en effet, l'atteinte de certains organes est plus susceptible d'interagir avec le DID que d'autres, ce qui rend l'analyse moins fine que l'étude de chaque association à part.

CONCLUSIONS :

L'association du DID avec d'autres MAI est fréquente essentiellement chez les enfants aux antécédents familiaux d'affections auto-immunes.

La maladie coéliqua et les dysthroïdies auto-immunes sont les affections les plus fréquemment associées au diabète. Elles sont souvent asymptomatiques d'où l'intérêt d'un dépistage rigoureux.

Conflits d'intérêt : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Qu'est ce qui est connu sur ce sujet :

- Le diabète type 1 est l'endocrinopathie la plus fréquente chez l'enfant. Son incidence est en augmentation régulière ainsi que le coût de sa prise en charge.
- L'étiopathogénie du diabète type 1 est complexe et multifactorielle mais l'origine auto-immune est communément admise.
- Le processus auto-immun qui affecte les cellules pancréatiques dans le diabète type 1 peut aussi s'étendre pour toucher d'autres organes d'où l'apparition d'autres maladies auto-immunes associées.

Qu'est-ce que votre étude apporte de nouveau :

- L'association du DID avec d'autres maladies auto-immunes est fréquente essentiellement en cas d'antécédents familiaux d'affection auto-immunes et peut être sous diagnostiquée vu le caractère asymptomatique de ces co-morbidités.
- Les maladies auto-immunes associées interagissent avec le cours évolutif du diabète et sont impliquées dans la majoration des complications diabétiques tardives et de la qualité de vie.

Contributions des auteurs : Salem Yahyaoui, Takoua Issaoui, Rania Ben Rabeh, Olfa Bouyahya, Samir Boukthir et Sonia Mazigh ont assuré la prise en charge et le suivi des malades. Salem Yahyaoui et Takoua Issaoui ont rédigé ce papier. Sonia Mazigh a supervisé le travail. Tous les auteurs approuvent le manuscrit.

RÉFÉRENCES :

- [1] Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF, Neuman A. Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med.* 2016;164(8):542-52.
- [2] Lobstein T, Baur L, Uauy R, TaskForce IIO. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev.* 2004;5 Suppl 1:4-104.
- [3] Hendrick AM, Gibson MV, Kulshreshtha A. Diabetic Retinopathy. *Prim Care.* 2015;42(3):451-64.
- [4] Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. *Rev Diabet Stud.* 2015;12(1-2):110-8.
- [5] Russell JW, Zilliox LA. Diabetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2014;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1226-40.
- [6] Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *J Pediatr.* 2014;164(5 Suppl):S1-14 e6.
- [7] Schweiger BM, Snell-Bergeon JK, Roman R, McFann K, Klingensmith GJ. Menarche delay and menstrual irregularities persist in adolescents with type 1 diabetes. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9:61.
- [8] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R et al. Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease, on behalf of the Gastroenterology Committee European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *JPGN* 2012; 54: 136-160.
- [9] Nderstigt C, Corssmit EP, Koning EJ, Dekkers OM. Incidence and prevalence of thyroid dysfunction in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2016;30(3):420-5. 2017;7(1):9286.

- [10] Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):490-5.
- [11] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302.
- [12] Corpechot C, Chazouilleres O. [Autoimmune hepatitis: diagnostic and therapeutic up-to-date]. *Rev Med Interne.* 2010;31(9):606-14.
- [13] Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1994;331(21):1428-36.
- [14] Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Konstantopoulos I, Petrou V, et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Horm Res.* 2009;71(4):201-6.
- [15] Ben-Skowronek I, Michalczyk A, Piekarski R, Wysocka Łukasik B, Banecka B. Type III Polyglandular Autoimmune Syndromes in children with type 1 diabetes mellitus. *Ann Agric Environ Med.* 2013;20(1):140-6.
- [16] Bratanic N, Smigoc Schweiger D, Mendez A, Bratina N, Battelino T, Vidan-Jeras B. An influence of HLA-A, B, DR, DQ, and MICA on the occurrence of Celiac disease in patients with type 1 diabetes. *Tissue Antigens.* 2010;76(3):208-15.
- [17] Skyler JS. Primary and secondary prevention of Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2013;30(2):161-9.
- [18] Krzewska A, Ben-Skowronek I. Effect of Associated Autoimmune Diseases on Type 1 Diabetes Mellitus Incidence and Metabolic Control in Children and Adolescents. *Biomed Res Int.* 2016;2016:6219730.
- [19] Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med.* 2009;67(11):376-87.
- [20] Barker JM. Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1210-7.
- [21] 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):781-97.
- [22] Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DA. Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey. *Brain.* 2000;123 (Pt 6):1102-11.
- [23] Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF, Gonzales B, Novitzke J, Kern M, et al. Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. *Am J Hum Genet.* 2005;76(4):561-71.
- [24] Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia.* 2009;52(9):1820-8.
- [25] Simmons JH, Klingensmith GJ, McFann K, Rewers M, Taylor J, Emery LM, et al. Impact of celiac autoimmunity on children with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2007;150(5):461-6.
- [26] Akirov A, Pinhas-Hamiel O. Co-occurrence of type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *World J Diabetes.* 2015;6(5):707-14.
- [27] 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):2158-63.
- [28] Picarelli A, Di Tola M, Sabbatella L, Mercuri V, Pietrobono D, Bassotti G, et al. Type 1 diabetes mellitus and celiac disease: endothelial dysfunction. *Acta Diabetol.* 2013;50(4):497-503.
- [29] 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):316-21.
- [30] Pham-Short A, Donaghue K, Ambler G, Chan A, Hing S, Cusumano J, 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):208-12.
- [31] Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid disorders and diabetes mellitus. *J Thyroid Res.* 2011;2011:439463.
- [32] Duchon LW, Anjorin A, Watkins PJ, Mackay JD. Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1980;92 (2 Pt 2) : 301-3.