

Diabetes Mellitus Tipo I em Idade Pediátrica: A Experiência de 20 Anos de Consulta

V. Santos¹, L. Gaspar¹, M. Anselmo^{1,2}, M. Calha^{1,2}, A. Lopes², E. Pina²

1- Serviço de Pediatria, Hospital de Faro, EPE

2- Unidade de Diabetologia, Nutrição e Doenças Metabólicas – Departamento de Medicina, Hospital de Faro, EPE

Resumo

Introdução: A diabetes mellitus tipo I é uma doença crónica muito importante em pediatria, pela gravidade das potenciais complicações. No seguimento ambulatorio dos doentes é fundamental manter um bom controlo metabólico de forma a prevenir complicações.

Objectivos: Caracterizar a população pediátrica seguida na Unidade de Diabetologia do Hospital de Faro.

Material e Métodos: Estudo observacional retrospectivo. Amostra: Diabéticos com diagnóstico entre 1990 e 2009 e idade ≤ 15 anos, em seguimento na Unidade. Variáveis: novos casos/ano, sexo, idade, auto-imunidade, factores desencadeantes, antecedentes familiares, patologias associadas, a HbA1c e complicações. Programas para tratamento estatístico: Excel 2007[®] e SPSS 17.0[®]. Testes estatísticos: Qui-quadrado e T de Student.

Resultados: Observou-se uma média de 10,1 novos casos/ano, mantendo seguimento 72,3% destes doentes. Verificou-se um maior número de diagnósticos entre os 10-14 anos, auto-anticorpos em 70%, factor desencadeante em 25,3% e história familiar em 20,3%; 84% dos doentes apresenta HbA1c $> 7,5\%$ e as prevalências de nefropatia e de retinopatia são de 24,3% e 4,1 %, respectivamente.

Conclusões: Os resultados são sobreponíveis aos da literatura. Detectou-se mau controlo metabólico e complicações crónicas numa elevada percentagem de doentes, tendo-se identificado aspectos em que é necessário intervir para melhorar a esperança e qualidade vida.

Abstract

Introduction: Type I diabetes mellitus is an important chronic disease in childhood because of its incidence and severity. When assisting ambulatory patients, it is essential to maintain good metabolic control to prevent complications.

Objectives: To characterize the pediatric population assisted at the Department of Diabetology, Hospital de Faro.

Methods: Retrospective observational study. Sample: Diabetics diagnosed between 1990-2009 at an age ≤ 15 years, and assisted at the department. Variables: new cases/year, sex, age, auto-immunity, triggering factors, family history, HbA1c, complications and comorbidities. Programs for statistical analysis: Excel 2007[®] and SPSS 17.0[®]. Statistical tests: Chi-square and Student T test.

Results: We observed an average of 10.1 new cases/year; 72.3% of these patients maintain follow-up in the DDHF. It was found a higher number of diagnoses among 10-14 years, auto-antibodies in 70% of the patients, triggering factor in 25.3% and family history in 20.3%; 84% of patients have HbA1c $> 7.5\%$ and the prevalence of nephropathy complications and retinopathy are 24.3% and 4.1%, respectively.

Conclusions: The results are similar to those described in the literature. We found a high rate of bad metabolic control and of chronic complications, having been identified issues where action is needed to improve life quality and expectancy.

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus tipo I (DM I) é uma doença crónica que atinge aproximadamente 440 000 crianças em todo o mundo, com cerca de 70 000 novos casos diagnosticados por ano ⁽¹⁾. De acordo com os dados do estudo EURODIAB ACE no período de 1990-4, a incidência em Portugal foi de 7,2-21,1 casos: 100 000/ano nas crianças com idade inferior a 14 anos (14,6: 100 000/ano no Algarve) ⁽²⁾. De acordo com o Instituto Nacional de Estatística, em 2009, o Algarve apresentava uma população residente de 67 727 crianças com idade ≤ 14 anos ⁽³⁾, do que se pode extrapolar a existência de cerca de 10 novos casos de DM I em crianças por ano, nesta região. Salienta-se contudo que a incidência da doença tem vindo a aumentar na infância e adolescência, estimando-se na Europa um aumento anual da incidência de cerca de 3,9% ⁽⁴⁾.

Como doença crónica, os cuidados devem ser prestados sobretudo em ambulatório, sendo necessário um seguimento regular dos doentes de forma a manter um bom controlo glicémico e assim prevenir e monitorizar o aparecimento de complicações agudas e crónicas ⁽⁵⁾. Com este intuito, organizou-se uma consulta dirigida às crianças e adolescentes com DM I, cuja área de referência inclui todo o Algarve e que funciona na Unidade de Diabetologia do Hospital de Faro (UDHF). Esta é uma consulta multidisciplinar em que os cuidados são prestados por uma equipa vocacionada para esta área e que é constituída por pediatras, enfermeiros, psicólogo e dietista. É fundamental que os diferentes centros de seguimento da DM I em idade pediátrica analisem os seus resultados e os confrontem com as orientações técnicas e os dados de outros centros. Desta forma é possível identificar os aspectos que necessitam de ser alterados, com o objectivo de melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos doentes ⁽⁵⁾.

Correspondência:

Vera Alexandra Santos
Serviço de Pediatria do Hospital de Faro, EPE
Rua Leão Penedo
8000-386 Faro
Tel.: 289001922
E-mail: verasantosm@yahoo.com

OBJECTIVOS

Os objectivos desta análise foram: caracterizar a população pediátrica com DM I seguida na consulta de diabetologia relativamente aos aspectos demográficos, epidemiológicos e

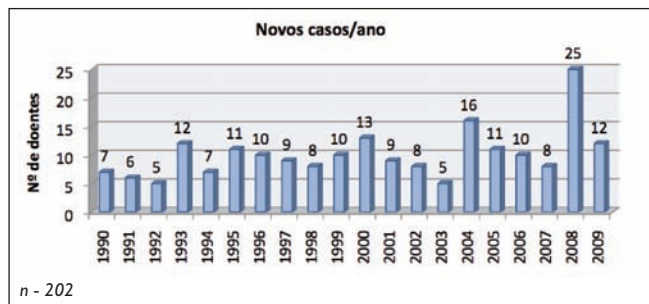


Figura 1 - Distribuição de novos doentes na consulta por ano de diagnóstico.

clínicos; avaliar o controlo metabólico e caracterizar as complicações tardias; e avaliar a existência de doenças associadas.

MATERIAL E MÉTODOS

Efectuou-se uma análise retrospectiva dos processos clínicos dos doentes com diagnóstico de DM I em idade ≤ 15 anos, seguidos na UDFH e cujo diagnóstico foi realizado entre 1990 e 2009.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: número de novos casos por ano, distribuição geográfica, sexo, idade na altura do diagnóstico, sazonalidade, auto-imunidade, factores desencadeantes, antecedentes familiares, controlo metabólico, complicações tardias e outras patologias associadas a disfunção do sistema imunitário.

Os doentes com idades compreendidas entre os 10 e os 19 anos foram considerados adolescentes, de acordo com definição da Organização Mundial de Saúde ⁽⁶⁾.

Considerou-se evidência de auto-imunidade a presença de anticorpos anti células dos Ilhéus de Langerhans (ICA) e/ou de anti-descarboxilase do ácido glutâmico (GAD).

No que diz respeito à história familiar, classificaram-se como familiares directos os pais e irmãos e, como colaterais, os avós, tios e primos.

Relativamente ao controlo metabólico, o doseamento de HbA1c foi realizado com o equipamento Siemens/Bayer DCA 2000+ Analyzer[®]. O controlo metabólico foi avaliado pela média dos 3 últimos doseamentos de HbA1c para cada doente. Considerou-se como mau controlo metabólico uma HbA1c $>7,5\%$, de acordo com as recomendações da "International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes - ISPAD" que definem como objectivo uma HbA1c inferior ou igual a este

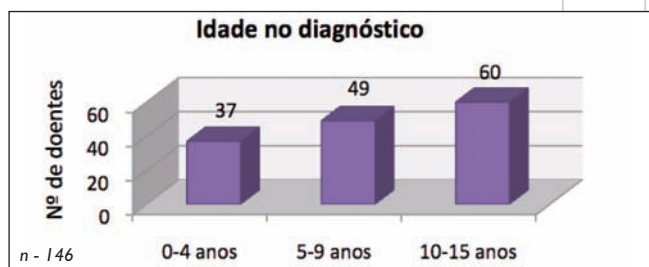


Figura 3 - Distribuição por grupos etários na altura do diagnóstico.

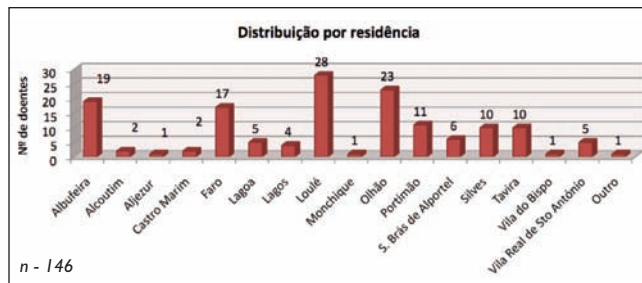


Figura 2 - Proveniência geográfica dos doentes seguidos na consulta.

valor ⁽⁷⁾.

Quanto às complicações tardias nefrológicas, considerou-se como nefropatia franca a existência de uma taxa de excreção de albumina superior a 300 mg/24 horas e como nefropatia incipiente quando esta era entre 30 e 300 mg/24 horas ⁽⁷⁾. Realizou-se uma análise descritiva e analítica dos dados, tendo sido usados os programas Excel 2007[®] e IBM SPSS Statistics 17.0[®] para tratamento estatístico. Foram utilizados os testes de t de Student e do Qui-quadrado, com um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

No período analisado, foram seguidos na consulta 202 doentes, apresentando-se a distribuição de novos casos por ano na Figura 1. Verificou-se uma média de 10,1 ($\pm 4,46$) novos casos/ano, sendo as médias anuais das décadas de 1990 e de 2000 de 8,5 casos/ano e de 11,7 casos/ano, respectivamente. Não existe diferença estatisticamente significativa entre estes 2 valores médios ($p=0,11$). O ano em que se verificou maior número de novos doentes foi 2008 (25 casos), e 1992 e 2003 foram os anos em que houve menor número de novos casos (5 caso/ano).

Do total de doentes, são actualmente seguidos na consulta 146 (72,3%), sendo que os restantes mudaram de domicílio, optaram por seguimento noutras locais ou abandonaram a consulta. Foram assim apenas considerados os doentes que mantêm seguimento.

A proveniência geográfica é representada na Figura 2. Os concelhos com maior número de doentes são Loulé e Olhão, com 28 e 23 casos, respectivamente.

Houve um ligeiro predomínio do sexo masculino com uma relação de 1,25:1.

A caracterização por grupos etários na altura do diagnóstico é apresentada na Figura 3. O grupo em que se verificou maior número de diagnósticos foi o dos 10 aos 15 anos.

No que diz respeito aos novos casos com idade inferior a 5 anos, verificaram-se 16 doentes entre 1990 e 1994, 28 entre 1995 e 1999, 39 entre 2000 e 2004 e, finalmente, 63 casos entre 2005 e 2009, correspondendo respectivamente a 18,8%, 46,4%, 17,9% e 22% do total de novos casos relativos aos mesmos períodos de tempo.

Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre a média de idades na altura do diagnóstico na década de 1990 e na de 2000 ($p=0,322$).

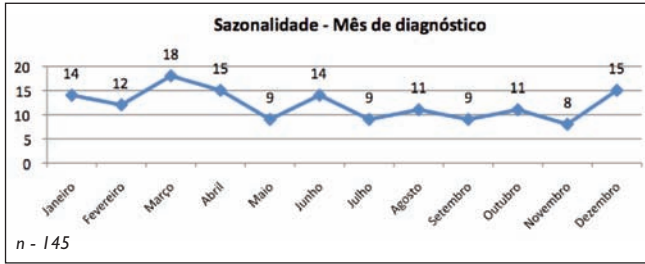


Figura 4 - Distribuição por mês na altura do diagnóstico.

Quanto à distribuição sazonal, apresentada no Figura 4, o mês em que houve maior número de novos casos foi Março (18 casos) e aquele em que houve menos foi Novembro (8 casos). A estação do ano em que ocorreram mais diagnósticos foi o Inverno (44 casos), sendo que no Verão ocorreu o menor número (29 casos).

Foi possível identificar factor desencadeante em 37 casos (25,3%) que correspondeu a patologia infecciosa em 83,7%. Efectuou-se o estudo da auto-imunidade em 135 doentes. Verificou-se a presença de auto-anticorpos em 70,4% dos casos.

Verificou-se a existência de história familiar de DM I em 29 doentes (20,3%), sendo que em 12 (8,4 %) esta correspondia a um familiar directo.

A distribuição por grupo etário actual dos doentes é apresentada na Figura 5. Salienta-se que metade da população (52,1%) se encontra na adolescência (idades compreendidas entre os 10 e os 19 anos).

Em termos de evolução da doença, 63 doentes (43,2%) apresentam um tempo de evolução da DM I inferior a 5 anos, 39 (26,7%) entre 5 e 10 anos, 28 doentes (19,2 %) entre 10 e 14 anos e 16 (10,9%) são seguidos há mais de 15 anos.

Relativamente ao controlo metabólico, a distribuição da média dos 3 últimos doseamentos de HbA1c de cada doente é apresentada na Figura 6. Verificou-se uma média das HbA1c de 9,4 % ($\pm 1,9$).

A média das HbA1c no grupo de adolescentes foi de 9,74% e nas restantes faixas etárias de 7,06%, sendo esta diferença estatisticamente significativa (valor de $p=0,03$).

Foram detectadas complicações tardias em 37 doentes (24,3%), todos eles com nefropatia: 29 apresentavam nefropatia franca e 8 doentes nefropatia incipiente. Em 6 doentes (4,1%)

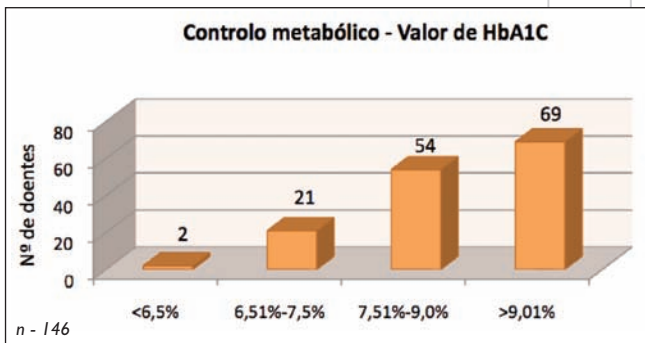


Figura 6 - Controlo metabólico – distribuição pela média das 3 últimas HbA1c.

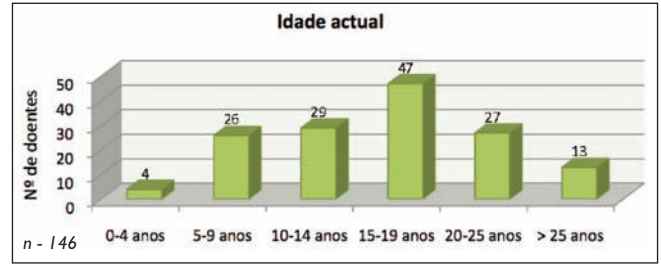


Figura 5 - Distribuição etária dos doentes actualmente em seguimento.

coexistem complicações oftalmológicas (retinopatia diabética).

Salienta-se que os doentes que apresentam complicações da DM I têm uma média de idades significativamente superior ($p=0,000$) àqueles que não têm complicações (22,5 e 13,5 anos, respectivamente). Têm um tempo médio de evolução da doença de 13,1 anos, ao passo que aqueles que não apresentam complicações têm um tempo médio de 5,7 anos. Esta diferença também é estatisticamente significativa ($p=0,000$). Demonstrou-se uma associação com significado estatístico ($p=0,046$) entre o mau controlo metabólico ($HbA1c > 7,5\%$) e a existência de complicações tardias da diabetes. De facto, 28,5% dos doentes com mau controlo têm complicações, comparativamente a 8,7% dos doentes que apresentam $HbA1c \leq 7,5\%$.

A coexistência de outras doenças associadas a disfunção do sistema imunitário encontra-se representada na Figura 7. Refere-se a concomitância de asma e outra doença em dois doentes: um com doença celíaca e outro com hipotireoidismo.

DISCUSSÃO

Embora haja alguma irregularidade no número de novos casos por ano, verificou-se que, na última década, este número sofreu um aumento relativamente à anterior (8,5 casos/ano na década de 1990 e de 11,7 casos/ano na última década). Embora não sendo estatisticamente significativa, esta diferença vai de encontro ao aumento de incidência de DM I nas crianças que se tem vindo a verificar nas últimas décadas⁽⁶⁾. É ainda possível que se tenha verificado um aumento da referenciação dos doentes a esta consulta.

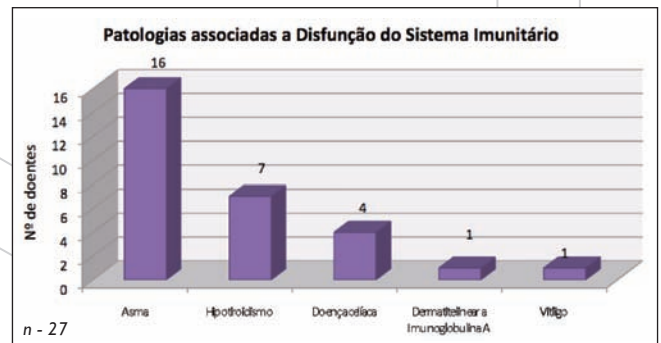


Figura 7 - Patologias associadas a disfunção do sistema imunitário.

Em termos de distribuição geográfica, observa-se um maior número de doentes na faixa litoral, aspecto que poderá estar relacionado com uma maior densidade populacional das zonas costeiras algarvias, relativamente ao interior ⁽³⁾. De facto, a maioria dos doentes são residentes, por ordem decrescente de frequência, nos concelhos de Loulé, Olhão, Albufeira e Faro que correspondem aos concelhos com maior densidade de população entre os 0-14 anos, excluindo-se apenas o concelho de Portimão que é o terceiro em termos de densidade populacional ⁽³⁾.

No que diz respeito à distribuição por sexo, há um discreto predomínio do sexo masculino (*ratio* de 1,25:1). Da mesma forma, nos países europeus, encontra-se descrita um maior atingimento do sexo masculino quando o diagnóstico é efectuado antes dos 15 anos ⁽⁹⁾.

Tal como referido na literatura ⁽²⁾, a incidência da DM I nas crianças aumenta com a idade, sendo maior no grupo etário dos 10-15 anos.

Tem ainda sido descrita uma variação sazonal com predomínio de novos diagnósticos nos meses de Inverno ⁽¹⁰⁾, tal como se verificou na nossa série. Existem referências que sugerem factores desencadeantes tais como as infecções e os níveis de vitamina D para explicar a sazonalidade da DM I ⁽¹¹⁾.

Foi identificado um factor desencadeante em 25,3%, dos casos. De facto, infecções virais têm sido apontadas como factor desencadeante da doença em indivíduos geneticamente susceptíveis ^(8,10).

Foi encontrada história familiar de DM I em 20,3% dos doentes, sendo que em 8,4% esta correspondia a um familiar directo, o que se aproxima dos 10-13% descritos na literatura ⁽⁸⁾. Este facto demonstra a importância dos factores genéticos na génese da doença, estando a DM I e a existência de auto-anticorpos contra os ilhéus de Langerhans associados a haplotipos HLA bem definidos (HLA DR3-DQ2 e DR4-DQ8, nos caucasianos) ⁽⁸⁾.

Em termos de identificação de auto-anticorpos (ICA e/ou GAD), estes foram encontrados em 70,4% dos doentes, valor que é inferior aos 85-90% referidos na literatura, mas em que são também testados os anticorpos anti-insulina e os anti proteína associada ao insuloma 2 (IA-2) ⁽¹⁰⁾, o que não foi realizado no nosso estudo.

Cerca de 84% dos doentes seguidos apresenta uma HbA1c superior ao limite de 7,5% estabelecido como objectivo nas orientações ^(7,12). Estes resultados são sobreponíveis aos do estudo nacional multicêntrico realizado em 2001 ⁽¹³⁾. O mau controlo metabólico pode estar relacionado, entre outros factores, com a grande proporção de adolescentes em seguimento na consulta (52,1%), tendo-se verificado que a média da HbA1c neste grupo é significativamente superior à das restantes faixas etárias. De facto, na adolescência é habitual verificar-se uma deterioração no controlo metabólico. Esta é geralmente atribuída a vários factores, nomeadamente: padrão errático de exercício e refeições, fraca aderência ao plano terapêutico, comportamentos de risco, distúrbios alimentares e alterações endócrinas associadas à puberdade que conduzem a um aumento da resistência à insulina ⁽¹⁴⁾.

As prevalências encontradas para complicações nefrológicas

e de retinopatia foram de 24,3% e 4,1 %, respectivamente. Sendo esta uma amostra pequena, torna-se difícil a comparação com os dados da literatura. No estudo português, realizado em 2001, foram encontradas prevalências de 6,4% para nefropatia (franca e incipiente) e de 1,4% para retinopatia diabética ⁽¹³⁾. Porém, numa coorte de 209 doentes australianos com diagnóstico de DM I antes dos 15 anos de idade, após 6 anos de seguimento e com uma HbA1c média de 8,7%, foi encontrada nefropatia em 18% dos doentes (correspondendo a 5% dos doentes com idade inferior a 11 anos e 25 % dos restantes) ⁽¹⁵⁾. Neste mesmo estudo, a prevalência de retinopatia foi de 24% (sendo de 8% nos doentes com menos de 11 anos e 25 % nos mais velhos) ⁽¹⁵⁾. Apesar destes valores se aproximarem mais dos obtidos no nosso estudo em termos de prevalência de nefropatia, são substancialmente diferentes no que diz respeito à retinopatia. Este facto pode ser explicado pelas reduzidas dimensões de ambas as amostras. Como no nosso estudo, também se verificou uma influência da idade dos doentes, sendo que os doentes com complicações têm uma média de idades superior ao grupo de doentes sem complicações (22,5 vs 13,5 anos).

O aparecimento dos dois tipos de complicações relaciona-se com uma longa duração da DM I e com o mau controlo metabólico ⁽⁷⁾, tal como se verificou na nossa amostra. Demonstrou-se que a média do tempo de evolução da doença é maior nos doentes com complicações tardias (13,1 vs 5,7 anos) e que, no grupo de doentes com HbA1c superior a 7,5%, existe uma maior taxa de complicações (28,5% vs 8,7%). Existem referências que sugerem que o início de doença em idades muito jovens e pré-pubertárias atrasa o aparecimento de nefropatia diabética. Estes dados, no entanto, não estão completamente esclarecidos ⁽¹⁶⁾. Relativamente à retinopatia, está demonstrado que a adolescência é um período de elevado risco, comparativamente à idade adulta ⁽⁷⁾. Tem sido demonstrado que a terapêutica intensiva reduz a incidência destas complicações ⁽⁷⁾.

Em termos de prevalência de doença alérgica, no nosso estudo, focou-se a atenção na coexistência da DM I com a asma. Verificou-se uma prevalência de cerca de 11,0%, a qual é sobreponível aos 11,8% descritos no estudo ISAAC para os adolescentes com idades compreendidas entre 13 e 14 anos ⁽¹⁷⁾. Apesar de estudos de meados do século XX terem reportado uma relação inversa entre DM I e doença alérgica, uma metanálise recente demonstrou apenas uma pequena mas significativa diminuição da prevalência de asma em crianças com DM I ⁽¹⁸⁾.

Verificou-se uma elevada prevalência de outras doenças auto-imunes tipicamente associadas à DM I, tais como a doença celíaca e o hipotiroidismo ⁽¹⁹⁾. Relativamente à doença celíaca, encontrou-se uma prevalência na população em estudo de 3,0%, muito superior à estimada para o nosso país no estudo de Antunes *et al.* de 0,75% ⁽²⁰⁾, mas encontrando-se no intervalo de 1-10% referido para a população de crianças e adolescentes com DM I ⁽¹⁹⁾. No que diz respeito ao hipotiroidismo, a prevalência encontrada foi de 4,8%, também enquadrada no intervalo descrito para crianças e jovens com DM I de 3-8% ⁽¹⁹⁾.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos em termos de caracterização epidemiológica e clínica dos doentes são sobreponíveis aos encontrados na literatura.

A maioria dos doentes não apresenta o controlo metabólico desejável de acordo com as orientações internacionais. Este aspecto poderá estar relacionado, entre outros factores, com um grande número de adolescentes na amostra, constituindo esta faixa etária um período crítico em termos de controlo metabólico. Verificou-se ainda uma elevada taxa de complicações crónicas, o que se poderá relacionar com o mau controlo metabólico e também com a elevada proporção de adolescentes.

A auto-avaliação sistemática do trabalho realizado com a população assistida em termos de controlo glicémico e complicações é uma ferramenta essencial para identificar os aspectos em que é necessário investir esforços, de forma a proporcionar a estas crianças e adolescentes uma melhor qualidade de vida.

É fundamental o trabalho de uma equipa multidisciplinar vocacionada e motivada para o seguimento e ensino de doentes diabéticos em idade pediátrica, no seu contexto socio-familiar e escolar, em que os médicos, enfermeiros, dietistas e psicólogos trabalhem com os mesmos objectivos e utilizando estratégias complementares.

A adolescência, por ser um período de maior risco, constitui um desafio para os profissionais, tornando-se particularmente importante o estabelecimento de diálogo e de uma relação de confiança com o doente.

Na UDFH tem sido feito um esforço de forma a melhorar os cuidados prestados, com particular atenção aos adolescentes. Neste sentido, têm-se organizado várias intervenções tais como sessões práticas de esclarecimento com os jovens sobre a alimentação e contagem de equivalentes ou grupos de ajuda para adolescentes com a intervenção da psicologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Hanas R, Donaghue K, Klingensmith G, Swift P. Introduction - ISPAD Clinical practice consensus guidelines 2009 compendium. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10 (Supl. 12): 1–2.
2. Karvonen M, ViiK- Kajanader M, Moltchanova E, Libman I. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes care*. 2000; 23 (10): 1516-26.
3. Anuário Estatístico da região do Algarve - 2009. Instituto Nacional de Estatística IP. Pág 61. Lisboa 2010.
4. Patterson C, Dahlquist G, Gyürüs E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989—2003 and predicted new cases 2005—20: a multi-centre prospective registration study. *The Lancet*. 2009; 373: 2027-33.
5. Pihoker C, Forsander G, Wolfsdorf J, Klingensmith G. The delivery of ambulatory diabetes care to children and adolescents with diabetes - ISPAD Clinical practice consensus guidelines 2009 Compendium. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10 (Supl. 12): 58–70.
6. World Health Organization Young people's health – a challenge for society Report of a Study Group on Young People and Health for All by the Year 2000, Technical Report Series. No 731. Geneva:World Health Organization; 1986.
7. Donaghue K, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents - ISPAD Clinical practice consensus guidelines 2009 Compendium. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10 (Supl. 12): 195–203.
8. Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler A. Natural History of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2005; 54 (Supl. 2): 25–31.
9. Gale E, Gillespie K. Diabetes and gender. *Diabetologia*. 2001; 44: 3-15.
10. Craig M, Hattersley A, Donaghue K. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents - ISPAD Clinical practice consensus guidelines 2009 Compendium. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10 (Supl. 12): 3–12.
11. Kalliora M, Vazeou A, Delis D, Bozas E, Thymelli I, Bartsocas C. Seasonal variation of type 1 diabetes mellitus diagnosis in Greek children. *Hormones*. 2011, 10 (1): 67-71.
12. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith G. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8: 408–18.
13. Fagulha A, Santos I e grupo de estudo da diabetes mellitus. Controlo glicémico e tratamento da Diabetes tipo 1 da criança e adolescente em Portugal. *Acta Med Port*. 2004; 17: 173-9.
14. Court J, Cameron F, Berg-Kelly K, Swift P. Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes*. 2008; 9: 255–62.
15. Donaghue K, Craig M, Chan A, Fairchild J, Cusumano J. Prevalence of diabetes complications 6 years after diagnosis in an incident cohort of childhood diabetes. *Diabet Med*. 2005; 22 (6): 711-718.
16. Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2523–8.
17. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007; 62: 758–66.
18. Rabin R, Levinson A. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. *Clin Exp Immunol*. 2008; 153: 19–30.
19. Kordonouri O, Maguire A, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl R, Donaghue K. Other complications and conditions associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10 (Suppl. 12): 204–10.
20. Antunes H, Abreu I, Nogueiras A, Sá C, Gonçalves C, Cleto P et al. Primeira determinação de prevalência de doença celíaca numa população portuguesa. *Acta Med Port*. 2006; 19: 115-20.