

# Nuevos aspectos en la pubertad y la adolescencia en la diabetes *mellitus* de tipo 1. ¿Está siguiendo la diabetes *mellitus* de tipo 1 los pasos de la diabetes *mellitus* de tipo 2?

New aspects in type 1 diabetes in puberty and adolescence.  
Is T1D following the steps of type 2?

Prof. Dra. Ethel Codner

*Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.*

Los avances que han ocurrido en la terapia de la diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) han llevado a una perspectiva cada vez más positiva para las personas que viven con esta condición. Se ha descrito una mejor esperanza de vida, disminución en la incidencia de complicaciones microvasculares y mejoras de la fertilidad en las personas que viven con DM1. Sin embargo, al mismo tiempo, se ha descrito un aumento de problemas asociados al sobrepeso e insulinoresistencia<sup>(1-3)</sup>.

En este artículo se revisarán las novedades publicadas recientemente en el desarrollo puberal y la función gonadal en la DM1 en el contexto del manejo actual de esta condición. Asimismo, se describirá el efecto del sobrepeso en algunos trastornos de la función ovárica en la DM1.

## Pubertad en la diabetes mellitus de tipo 1 en el siglo XXI

La pubertad es el período de la vida en el que se alcanza la madurez sexual y se adquiere la capacidad reproductiva. La insulina tiene un papel importante en la fisiología de los sistemas reproductivo y de la hormona del crecimiento y, por lo tanto, en permitir un proceso puberal exitoso<sup>(1,4,5)</sup>. Por definición, la DM1 se debe a una secreción deficiente de insulina por parte de las células  $\beta$ ; pero, paradójicamente, los pacientes con esta afección exhiben hiperinsulinemia<sup>(2,4)</sup>. El aporte exógeno de insulina al tejido subcutáneo conlleva una absorción de esta hormona a la circu-

lación sistémica, omitiendo el paso hepático y exponiendo a los tejidos periféricos a niveles de insulina mayores a los fisiológicos<sup>(2,4,5)</sup>. Además, durante las últimas décadas, el tratamiento de la DM1 ha estado dirigido a lograr un control metabólico óptimo, lo que frecuentemente ha requerido dosis diarias altas de reemplazo insulínico<sup>(6)</sup>.

*Desarrollo puberal en hombres.* Durante las primeras décadas del siglo XX, los niños con DM1 presentaban puberal grave y afectación de la talla final<sup>(7)</sup>. En cambio, los estudios recientes que han evaluado la pubertad en niños con DM1 han demostrado que la edad de inicio del proceso puberal está ocurriendo dentro del rango normal<sup>(8)</sup>. Gaete et al, en 2019, estudiaron el desarrollo puberal en niños con DM1 ( $N = 148$ ) y en un grupo control de niños sanos ( $N = 388$ )<sup>(9)</sup>. Inesperadamente, los niños con DM1 tuvieron el inicio y las etapas finales de la pubertad medio año antes que los del grupo de control (Tabla 1). No se observó ningún caso de retraso puberal en niños con DM1. Las variables que se asociaron con un final más temprano de la pubertad fueron una mayor duración de la DM1 y dosis diarias de insulina más altas. Los autores plantearon que una duración más corta de la pubertad podría ser un factor involucrado en una menor ganancia de altura durante la pubertad en niños con DM1. Se postuló que el mecanismo que conduce a una pubertad más temprana en niños con DM1 puede ser la estimulación por parte de la insulina exógena de las células de Leydig<sup>(9)</sup>.

La función gonadal en hombres y adolescentes con DM1 tratados con terapia moderna con insulina ya no se caracteriza por el hipogonadismo que se observaba en los años setenta <sup>(10)</sup>.

Contrariamente a los hallazgos descritos en hombres con diabetes de tipo 2 u obesidad, en los que se observa una disminución de la testosterona total y libre, los hombres jóvenes y adolescentes con DM1 tienen niveles séricos normales o aumentados <sup>(11,12)</sup> Rocha et al estudiaron la función testicular en adolescentes con DM1 ( $N = 74$ ) y controles sanos ( $N = 101$ ) <sup>(13)</sup>. Se realizó una evaluación de la función de Leydig y Sertoli según la etapa puberal. Los marcadores de la función celular de Sertoli, incluidos los niveles de hormona antimülleriana y de inhibina B, fueron similares en ambos grupos, lo que sugiere que durante la adolescencia, en varones con DM1, el componente de células de Sertoli del testículo no se

ve afectado por la presencia de DM1. Los niveles de gonadotropina también fueron similares en ambos grupos. Los niveles de testosterona, sin embargo, fueron más altos en las etapas finales de la pubertad, lo que explica por qué el proceso puberal puede ser más corto en los niños con DM1.

*Desarrollo puberal en niñas con DM1.* Actualmente, de manera similar a lo que se ha observado en los niños, el desarrollo puberal en las niñas con DM1 ocurre a una edad normal, y rara vez se observa un retraso grave de la pubertad o amenorrea primaria<sup>1</sup>. La telarquia, un evento que marca el inicio de la pubertad en las niñas, está ocurriendo dentro del rango normal y se retrasa sólo un par de meses en comparación con las niñas sanas no diabéticas (Tabla 2). La edad más temprana al inicio de la pubertad en la DM1 se ha asociado con un índice de masa corporal más alto, duración de la enfermedad y una HbA1c más baja en

Tabla 1. Edad del inicio puberal (Tanner 2) y final de la pubertad (Tanner 5) en niños con y sin diabetes mellitus de tipo 1 (DM1). Modificado de Puberty in type 1 diabetes mellitus: Advances in care are associated with changes in pubertal milestones and hormone profiles. Curr Opin Endocr Metab Res 2020; 14: 85-91.

| DM1 Año/país               | N DM1 (n) | Control (n) | Tanner 2 DM1 | (años) Control           | Tanner 5 DM1 | (años) Control          |
|----------------------------|-----------|-------------|--------------|--------------------------|--------------|-------------------------|
| Elamin et al 2006 Sudán    | 72        | nn          | nn           | nn                       | 17,2 ± 1,62  | 15                      |
| Rohrer et al 2007 Alemania | 2.409     | 8.675       | 11,9 ± 1,5   | 11,1 ± 1,32 <sup>b</sup> | 15,2 ± 1,5   | 15,5 ± 0,78             |
| Pereira et al 2015 Brasil  | 70        | nn          | 11 ± 1,2     | nn                       | 14,4 ± 1,5   | nn                      |
| Bizzarri et al 2018 Italia | 51        | nn          | 11,7 ± 1,1   | nn                       | 16,4 ± 1,6   | nn                      |
| Gaete et al 2019 Chile     | 148       | 388         | 10,4 ± 1,8   | 11,2 ± 1,9 <sup>a</sup>  | 15,9 ± 1,7   | 16,7 ± 1,6 <sup>a</sup> |

nn: no notificado. <sup>a</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>  $p < 0,001$ .

Tabla 2. Edad de la telarquia en las niñas con y sin diabetes mellitus de tipo 1 (DM1). Modificado de Codner E et al. Puberty in type 1 diabetes mellitus: Advances in care are associated with changes in pubertal milestones and hormone profiles. Curr Opin Endocr Metab Res 2020; 14: 85-91.

| Autor               | Grupo de DM1 estudiado (N, país, año) | Grupo control (N, país, año) | Edad de la telarquia (años) |                       |
|---------------------|---------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
|                     |                                       |                              | DM1                         | Control               |
| Clarson et al       | 61, Canadá, 1985                      | 91, Reino Unido, 1969        | 11,2 ± 1,3                  | 11,2 ± 1,2            |
| Du Caju et al       | 22, Bélgica, 1995                     | 142, Suiza, 1983             | 11,6 ± 1                    | 10,9                  |
| Salerno et al       | 30, Italia, 1997                      | nn                           | 10,4 ± 1,2                  | nn                    |
| Ahmed et al         | 23, Reino Unido, 1998                 | 192, Reino Unido, 1969       | 10,9 ± 0,9                  | 11,2±1,2              |
| Codner et al        | 100, Chile, 2004                      | 576, Chile, 2004             | 9,1 ± 0,3                   | 8,9±0,1               |
| Rohrer et al        | 2.626, Alemania, 2007                 | 8.689, Alemania, 1980        | 11,4 ± 1,2                  | 10,9±1,3 <sup>a</sup> |
| Pereira et al       | 58, Brasil, 2015                      | nn                           | 9,2 ± 1,1                   | nn                    |
| García-García et al | 38, España, 2011                      | nn                           | 10,4 ± 1,1                  | nn                    |
| Bizzarri et al      | 53, Italia, 2018                      | nn                           | 10,9 ± 1,3                  | nn                    |

nn: no notificado. <sup>a</sup>  $p < 0,001$ .

el inicio de la pubertad <sup>(14,15)</sup>, pero no con el número de dosis diarias de insulina <sup>(16)</sup>. Sin embargo, en los países donde los pacientes con DM1 son tratados con una o dos dosis diarias de insulina, todavía se observa un retraso puberal grave <sup>(17)</sup>.

La menarquia, uno de los pasos finales del desarrollo puberal, ocurría entre 1-2 años más tarde en las niñas con DM1 en comparación con la población general en las décadas de los cuarenta y los cincuenta (Tabla 3 y Figura 1) <sup>(4)</sup>. Las niñas diagnosticadas con DM1 en las décadas de los treinta o los ochenta tenían un retraso de un año en la edad promedio de la menarquia en comparación con los controles <sup>(18)</sup>. Con el advenimiento de la terapia intensiva con insulina en la década de los noventa, sólo se ha notificado un retraso leve en la menarquia en niñas con DM1 que oscila entre dos y nueve meses, en países de Europa y América del norte y del sur <sup>(8,15,16,19-25)</sup>. Por lo tanto, la menarquia en adolescentes con DM1 ha seguido la tendencia secular hacia una edad más temprana que se ha informado en niñas sanas (Figura 1) <sup>(18,26)</sup>.

La asociación de un retraso de la menarquia con el riesgo de complicaciones microvasculares se ha aclarado recientemente; dos estudios han demostrado que un retraso en la menarquia se asocia con un mayor riesgo de nefropatía <sup>(27)</sup> o retinopatía <sup>(27,28)</sup>. El primer estudio evaluó la cohorte *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications* y observó un mayor riesgo de nefropatía manifiesta en las mujeres con menarquia retrasada, con un riesgo que aumenta 1,24 veces por cada año de retraso menarquia y 3 veces si la menarquia ocurrió después de los 15 años. El segundo

estudio evaluó la asociación de la edad de la menarquia en la cohorte FinnDiane <sup>(28)</sup>. Este estudio mostró que la edad de la menarquia se asocia con nefropatía y retinopatía en las mujeres que tuvieron el inicio de la diabetes antes que la menarquia. Ambos estudios confirmaron que la menarquia temprana no se asoció con el riesgo de complicaciones microvasculares. Debido al carácter retrospectivo de los estudios, no fue posible concluir el mecanismo que explica la asociación de la menarquia retardada y las complicaciones, pero los autores postulan que el hipoestrogenismo y el control metabólico deficiente pueden ser los mecanismos involucrados.

### Adolescencia en la diabetes mellitus de tipo 1: múltiples desafíos

*Control glucémico y aumento de peso en la adolescencia.* En esta etapa de la vida, lograr un control glucémico óptimo es un gran desafío en la mayoría de los jóvenes que viven con DM1. En los estudios recientes se ha descrito que, a pesar de la existencia de un espectro amplio de opciones terapéuticas y tecnológicas, los niveles de HbA1c continúan en niveles insuficientes en la segunda década de la vida, y que llegan a ser más altos que en cualquier otra etapa de la vida <sup>(29)</sup>. Se ha observado que sólo una minoría de los adolescentes se mantiene en la segunda década con sus parámetros glucémicos en un rango óptimo <sup>(30,31)</sup>. El estudio de seguimiento longitudinal DPV, que realiza un control de personas con DM1 de Austria y Alemania, describió que hasta un 40% de los adolescentes alcanza en algún momento una HbA1c del 10-12% <sup>(30)</sup>.

Tabla 3. Edad de la menarquia en niñas con y sin diabetes mellitus de tipo 1 (DM1).

| Autor               | Año de publicación | País                | Edad de la menarquia (años) |               |
|---------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------|---------------|
|                     |                    |                     | DM1                         | Control       |
| Picardi et al       | 2008               | Roma, Italia        | 12,6 ± 1,5                  | 12,3 ± 1,4    |
| Lombardo et al      | 2008               | Mesina, Italia      | 12,8 ± 1,1                  | 12 ± 1,1      |
| Snell-Bergeon et al | 2008               | Denver, EE. UU.     | 13,1 ± 1,8                  | 12,8 ± 1,5    |
| Rohrer et al        | 2007               | Alemania            | 13,2 ± 1,3                  | 12,7 ± 1,1    |
| Elamin et al        | 2006               | Sudán               | 15,1 ± 1,3                  | 13,3 ± 0,2    |
| Danielson et al     | 2005               | Wisconsin, EE. UU.  | 12,8 ± 1,3                  | 12,5          |
| Codner et al        | 2004               | Chile               | 13 ± 0,2                    | 12,5 ± 1,1    |
| Donague et al       | 2003               | Australia           | 13 a                        | No notificado |
| Strotmeyer et al    | 2003               | Pittsburgh, EE. UU. | 13,5 ± 1,9                  | 12,6 ± 1,4    |
| Salerno et al       | 1997               | Italia              | 12,8 ± 1,4                  | 12,5 ± 1,0    |
| Kjaer et al         | 1992               | Dinamarca           | 14,2 ± 1,5                  | 13,4 ± 1,4    |
| Schriok et al       | 1984               | EE. UU.             | 13,4 ± 1,2                  | 13,0 ± 1,2    |

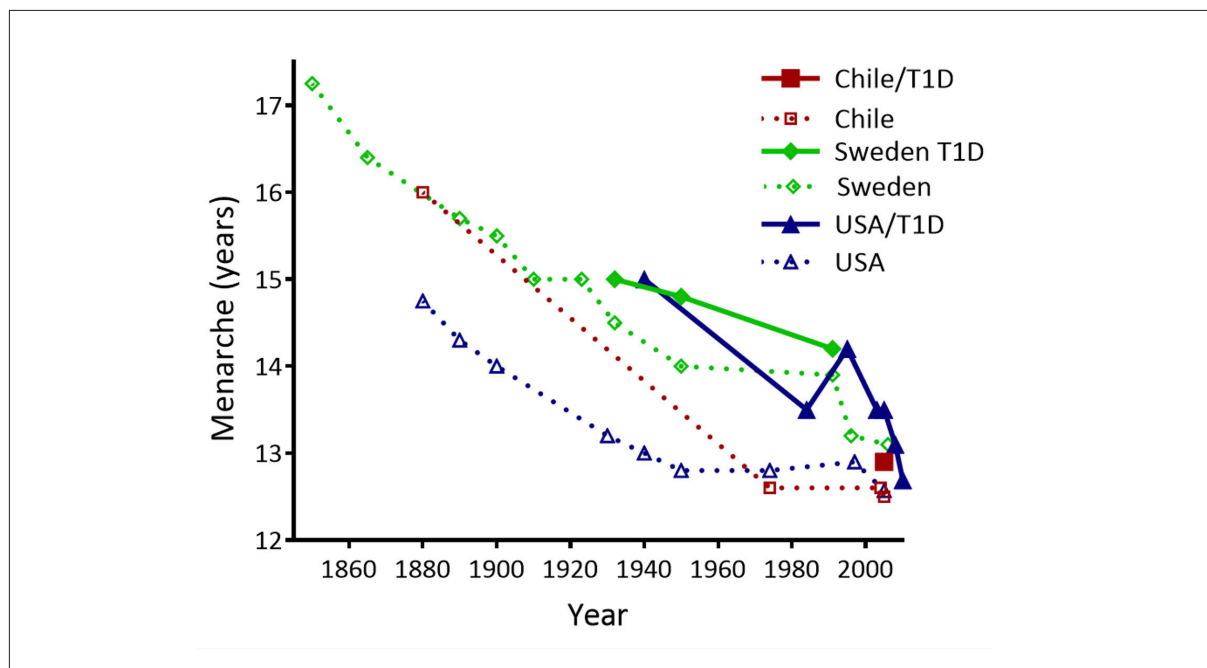


Figura 1. Edad de la menarquia en niñas con diabetes mellitus de tipo 1 (T1D) y en el grupo control (Modificado de Codner E, Soto N, Merino PM. Contraception, and pregnancy in adolescents with type 1 diabetes: a review. *Pediatr Diabetes* 2012;13:108-23) <sup>(18)</sup>

Uno de los desafíos importantes que tienen los jóvenes con DM1 es evitar el aumento de peso en este período. La prevalencia de problemas de peso en personas que viven con DM1 es superior a lo notificado en la población general <sup>(32-34)</sup>. La terapia <sup>(19)</sup> intensiva con insulina y los esfuerzos para alcanzar niveles de glucosa casi normales se asocian con aumento de peso <sup>(8,15,16,20-23,32)</sup>. Durante la infancia, la obesidad en pacientes con DM1 no es especialmente prevalente, pero, a partir de la pubertad, a menudo se produce un aumento progresivo de peso, especialmente en las mujeres <sup>(19,35)</sup>. La obesidad en la DM1 está relacionada con el aumento de la mortalidad, un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular macrovascular, el desarrollo de enfermedad cardiovascular subclínica y la resistencia a la insulina <sup>(32,36)</sup>. Las mujeres obesas con DM1 experimentan niveles anormalmente altos de proteína C reactiva, un marcador de inflamación subclínica, especialmente durante la fase lútea del ciclo menstrual <sup>(37)</sup>. Este puede ser uno de los mecanismos que explican la enfermedad cardiovascular subclínica en mujeres obesas con DM1.

**Problemas de la esfera reproductiva en adolescentes con DM1.** Las irregularidades menstruales son frecuentes en las adolescentes con DM <sup>(12,4,18,38)</sup>. Se ha descrito una prevalencia de oligomenorrea del 20-80% <sup>(38-41)</sup> en adolescentes con DM1, lo que es significativamente mayor que el 10-20% observado en adolescentes sin diabetes que la tienen tres años después de la menarquia <sup>(42)</sup>. El largo del ciclo menstrual se hace de mayor duración a medida que se deteriora el control metabólico <sup>(39,40)</sup>. Gaete et al informaron de que por cada punto de aumento en el nivel de HbA1c, el ciclo menstrual se prolonga en cinco días <sup>(38)</sup>.

Otro de los problemas que están relacionados con los ciclos menstruales son las fluctuaciones de los niveles de glucemia <sup>4</sup>. Se ha descrito la presencia de hiperglucemia durante el período perimenstrual que requiere un ajuste en la dosis de insulina <sup>(43-46)</sup>. También se ha descrito un perfil proinflamatorio con aumento de los niveles de proteína C reactiva durante la fase lútea en adolescentes con DM1 <sup>(37)</sup>. Se ha postulado que este perfil proinflamatorio podría ser uno de los mecanismos fisiopatológicos asociados con complicaciones en la DM1 en las mujeres.

Por otra parte, la tasa de ovulación no se ve afectada en adolescentes que viven con DM1 <sup>(47)</sup>. Esto obliga a la educación en la prevención del embarazo y al uso de anticonceptivos para prevenir un embarazo con control glucémico insuficiente <sup>(18,48-50)</sup>.

Desde el punto de vista hormonal, se han descrito algunos elementos de hiperandrogenismo en adolescentes con DM1. Un estudio que evaluó la función ovárica en jóvenes con DM1 mostró un perfil hormonal compatible con la presencia de hiperandrogenismo ovárico funcional al final de la pubertad.

### Síndrome del ovario poliquístico en la mujer con diabetes mellitus de tipo 1 y problemas de peso

El hiperandrogenismo <sup>(51,52)</sup> se ha convertido en otro problema reproductivo para las mujeres jóvenes con DM1. En la primera década del siglo XXI, dos grupos independientes describieron la asociación de la DM1 y el síndrome del ovario poliquístico <sup>(53,54)</sup>. Posteriormente, varios grupos replicaron sus hallazgos y, re-

cientemente, un metaanálisis concluyó que el 24% de las mujeres con DM1 tiene síndrome del ovario poliquístico, una prevalencia que está mucho más allá de la prevalencia observada en la población general <sup>(55)</sup>.

La asociación de DM1 con síndrome del ovario poliquístico se ha explicado por la exposición del ovario y otras glándulas a la hiperinsulinemia debido a la administración de insulina exógena no fisiológica. El ovario expresa receptores de insulina en la granulosa y en el estroma; la insulina se une a estos receptores y a los receptores del factor de crecimiento insulínico-1 <sup>(4)</sup>. Los estudios *in vitro* han demostrado que la insulina, además, puede estimular los receptores de lutropina y folitropina, aumentando la producción de andrógenos, estrógenos y progesterona por las células de la granulosa y la teca <sup>(4)</sup>. Estos efectos de la insulina en el ovario se han denominado 'cogonadotropina'.

El aumento de peso excesivo en las mujeres jóvenes con DM1 es otro mecanismo que se ha asociado al síndrome del ovario poliquístico en la DM1. El *Australian Longitudinal Study on Women's Health*, un estudio de cohorte longitudinal que siguió a mujeres de 18 a 23 años (DM1,  $n = 61$ ; controles,  $n = 8.332$ ) <sup>(56)</sup>. Este estudio longitudinal mostró que el aumento excesivo de peso en las mujeres con DM1 confiere un riesgo de desarrollar síndrome del ovario poliquístico e irregularidad menstrual. La obesidad se asoció con un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar síndrome del ovario poliquístico y un aumento del 37% en el riesgo de irregularidad menstrual en el período de observación de dos años.

Hay poca información sobre cuál es el tratamiento óptimo del síndrome del ovario poliquístico en las mujeres con DM1. Codner et al estudiaron el efecto del tratamiento con metformina en adolescentes hiperandrogénicos que viven con DM1 y mostraron una disminución de los niveles de andrógenos, pero sin ningún beneficio claro sobre los elementos clínicos o el control metabólico <sup>(53)</sup>.

### Diabetes mellitus de tipo 1 con características de la diabetes mellitus de tipo 2

Los pacientes con DM1, aunque sean de peso normal, presentan un cierto grado de resistencia a la insulina que se ha explicado por hiperglucemia <sup>(57)</sup>. La obesidad exacerba la desregulación metabólica en pacientes con DM1 <sup>(32)</sup> y eleva los requerimientos diarios de insulina.

La presencia de características de la DM2 en personas que viven con DM1, especialmente la obesidad y el síndrome metabólico, ha sido denominada por algunos como 'double-diabetes' o "DM1 con características de la diabetes mellitus de tipo 2" <sup>(58)</sup>. Desgraciadamente, esta asociación significa un deterioro en el pronóstico de esta condición <sup>(59)</sup>. Se han evaluado los

tratamientos nutricionales, quirúrgicos y con medicamentos que puedan ayudar en el manejo de las personas obesas con DM1 <sup>(60)</sup>. Todos estos tratamientos se encuentran en evaluación y no han sido aprobados.

En conclusión, hay datos que sugieren que, desafortunadamente, la DM1 sigue los pasos de la DM2 y que ambas entidades pueden estar fusionándose, y los signos clínicos claros que alguna vez fueron característicos de cada tipo de diabetes pueden ya no ser tan claros. Esperemos que, en el futuro, tengamos nuevas opciones terapéuticas para la DM1 que permitan el logro de un control metabólico óptimo sin aumento excesivo de peso.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

### Referencias Bibliográficas

1. Codner E, Cerda T, Gaete X. Puberty in type 1 diabetes mellitus: advances in care are associated with changes in pubertal milestones and hormone profiles. *Curr Opin Endocr Metab Res* 2020; 14: 85-91.
2. Thong EP, Codner E, Laven JSE, Teede H. Diabetes: a metabolic and reproductive disorder in women. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 134-49.
3. Codner E. Type 1 diabetes, obesity and PCOS: Is type 1 stepping into the shoes of type 2 diabetes? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021; 95: 265-66.
4. Codner E, Merino PM, Tena-Sempere M. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 568-85.
5. Codner E, Cassorla F. Puberty and ovarian function in girls with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2009; 71: 12-21.
6. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19 Suppl 27: 115-135.
7. Tattersall RB, Pyke DA. Growth in diabetic children. *Studies in identical twins*. *Lancet* 1973; 2: 1105-9.
8. 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. *Horm Res Paediatr* 2018; 89: 172-7.

9. Gaete X, Vivanco M, Lopez P, Rocha A, Sepulveda C, Codner E. Earlier puberty in boys with type 1 diabetes mellitus compared to a simultaneously recruited group of control adolescents. *Pediatr Diabetes* 2019; 20: 197-201.
10. Lopez-Alvarenga JC, Zarinan T, Olivares A, Gonzalez-Barranco J, Veldhuis JD, Ulloa-Aguirre A. Poorly controlled type I diabetes mellitus in young men selectively suppresses luteinizing hormone secretory burst mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5507-15.
11. Meyer K, Deutscher J, Anil M, Berthold A, Bartsch M, Kiess W. Serum androgen levels in adolescents with type 1 diabetes: relationship to pubertal stage and metabolic control. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 362-8.
12. Kelsey MM, Bjornstad P, McFann K, Nadeau K. Testosterone concentration and insulin sensitivity in young men with type 1 and type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016; 17: 184-90.
13. Rocha A, Iniguez G, Godoy C, Gaete X, López P, Loreti N, et al. Testicular function during adolescence in boys with type 1 diabetes mellitus (T1D): absence of hypogonadism and differences in endocrine profile at the beginning and end of puberty. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 198-205.
14. Rohrer T, Stierkorb E, Heger S, Karges B, Raile K, Schwab KO, et al. Delayed pubertal onset and development in German children and adolescents with type 1 diabetes: cross-sectional analysis of recent data from the DPV diabetes documentation and quality management system. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 647-53.
15. Garcia-Garcia E, Galera R, Vazquez MA, Bonillo A. Age of onset of puberty and menarche in type 1 diabetic girls. *Endocrinol Nutr* 2011; 58: 224-8.
16. Pereira KC, Pugliese BS, Guimaraes MM, Gama MP. Pubertal development in children diagnosed with diabetes mellitus type 1 before puberty. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015; 28: 66-71.
17. Elamin A, Hussein O, Tuvemo T. Growth, puberty, and final height in children with Type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 252-6.
18. Codner E, Soto N, Merino PM. Contraception, and pregnancy in adolescents with type 1 diabetes: a review. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 108-23.
19. Codner E, Barrera A, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Gaete X, et al. Ponderal gain, waist-to-hip ratio, and pubertal development in girls with type-1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2004; 5: 182-9.
20. Clarson C, Daneman D, Ehrlich RM. The relationship of metabolic control to growth and pubertal development in children with insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res* 1985; 2: 237-41.
21. Du Caju MV, Rooman RP, op de Beeck L. Longitudinal data on growth and final height in diabetic children. *Pediatr Res* 1995; 38: 607-11.
22. Salerno M, Argenziano A, Di Maio S, Gasparini N, Formicola S, De Filippo G, et al. Pubertal growth, sexual maturation, and final height in children with IDDM. Effects of age at onset and metabolic control. *Diabetes Care* 1997; 20: 721-4.
23. Ahmed ML, Connors MH, Drayer NM, Jones JS, Dunger DB. Pubertal growth in IDDM is determined by HbA1c levels, sex, and bone age. *Diabetes Care* 1998; 21: 831-5.
24. Strotmeyer ES, Steenkiste AR, Foley TP, Jr., Berga SL, Dorman JS. Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1016-21.
25. Danielson KK, Palta M, Allen C, D'Alessio DJ. The association of increased total glycosylated hemoglobin levels with delayed age at menarche in young women with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6466-71.
26. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*. 1997; 99: 505-12.
27. Yi Y, Denic-Roberts H, Rubinstein D, Orchard TJ, Costacou T. Effect of age at menarche on microvascular complications among women with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2019; 36: 1287-93.
28. Harjutsalo V, Maric-Bilkán C, Forsblom C, Groop PH, FinnDiane Study. Age at menarche and the risk of diabetic microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2016; 59: 472-80.
29. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2015; 38: 971-8.
30. Schwandt A, Hermann JM, Rosenbauer J, Boettcher C, Dunstheimer D, Grulich-Henn J, et al. Longitudinal trajectories of metabolic control from childhood to young adulthood in type 1 diabetes from a large german/austrian registry: a group-based modeling approach. *Diabetes Care*. 2017; 40: 309-16.

31. Schwandt A, Kuss O, Dunstheimer D, Karges B, Kapellen T, Meissner T, 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 multitrajectory analysis. *J Pediatr* 2020; 218: 64-71.e63.
32. Corbin KD, Driscoll KA, Pratley RE, Smith SR, Mahs DM, Mayer-Davis EJ; Advancing Care for Type 1 Diabetes and Obesity Network (ACT1ON). Obesity in type 1 diabetes: pathophysiology, clinical impact, and mechanisms. *Endocr Rev* 2018; 39: 629-63.
33. Liu LL, Lawrence JM, Davis C, Liese AD, Pettitt DJ, Pihoker C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 4-11.
34. DuBose SN, Hermann JM, Tamborlane WV, Beck RW, Dost A, DiMeglio LA, et al. Obesity in Youth with Type 1 Diabetes in Germany, Austria, and the United States. *J Pediatr*. 2015; 167: 627-32.e621-4.
35. De Keukelaere M, Fieuws S, Reynaert N, Vandoorne E, Kerckhove KV, Asscherickx W, et al. Evolution of body mass index in children with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 2018; 177: 1661-6.
36. Kahkoska AR, Nguyen CT, Adair LA, Aiello AE, Burger KS, Buse JB, et al. Longitudinal phenotypes of type 1 diabetes in youth based on weight and glycemia and their association with complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 6003-16.
37. Codner E, Merino PM, Martinez D, Lopez P, Godoy C, Iñiguez G, et al. C-Reactive protein and insulin growth factor 1 serum levels during the menstrual cycle in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2016; 33: 70-6.
38. Gaete X, Vivanco M, Eyzaguirre FC, López P, Rhumie HK, Unanue N, et al. Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2010; 94: 1822-6.
39. Deltsidou A. Age at menarche and menstrual irregularities of adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23: 162-7.
40. Deltsidou A, Lemonidou C, Zarikas V, Matziou V, Bartsocas CS. Oligomenorrhoea in adolescents with type 1 diabetes mellitus: relationship to glycaemic control. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 153: 62-6.
41. 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.
42. ACOG Committee Opinion No. 651. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet Gynecol* 2015; 126: e143-6.
43. Brown SA, Jiang B, McElwee-Malloy M, Wakeman C, Breton MD. Fluctuations of hyperglycemia and insulin sensitivity are linked to menstrual cycle phases in women with T1D. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 1192-9.
44. Herranz L, Saez-de-Ibarra L, Hillman N, Gaspar R, Pallardo LF. Glycemic changes during menstrual cycles in women with type 1 diabetes. *Med Clin (Barc)* 2016; 146: 287-91.
45. Goldner WS, Kraus VL, Sivitz WI, Hunter SK, Dillon JS. Cyclic changes in glycemia assessed by continuous glucose monitoring system during multiple complete menstrual cycles in women with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6: 473-80.
46. Barata DS, Adan LF, Netto EM, Ramalho AC. The effect of the menstrual cycle on glucose control in women with type 1 diabetes evaluated using a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care* 2013; 36: e70.
47. Codner E, Eyzaguirre FC, Iniguez G, López P, Pérez-Bravo F, Torrealba IM, et al. Ovulation rate in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2011; 95: 197-202.e191.
48. Salinas A, Merino PM, Giraudo F, Codner E. Long-acting contraception in adolescents and young women with type 1 and type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2020; 21: 1074-82.
49. Merino PM, Codner E. Contraception for adolescents and young women with type 2 diabetes-specific considerations. *Curr Diab Rep* 2022; 22: 77-84.
50. Merino PM, Riquelme JE, Codner E. Addressing fertility and reproductive issues in female adolescents with diabetes. *Diabetes Management* 2012; 2: 479-82.
51. Samara-Boustani D, Colmenares A, Elie C, Dabbas M, Beltrand J, Caron V, et al. High prevalence of hirsutism and menstrual disorders in obese adolescent girls and adolescent girls with type 1 diabetes mellitus despite different hormonal profiles. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166: 307-16.
52. Zachurzok A, Deja G, Gawlik A, Drosdzol-Cop A, Malecka-Tendera E. Hyperandrogenism in adolescent girls with type 1 diabetes mellitus treated with intensive and continuous subcutaneous insulin therapy. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 121-8.

53. Codner E, Soto N, Lopez P, Trejo L, Avila A, Eyzaguirre FC, et al. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2250-6.

54. Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, de la Calle H, et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4182-7.

55. Escobar-Morreale HF, Roldan-Martin MB. Type 1 diabetes and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2016; 39: 639-48.

56. Thong EP, Milat F, Joham AE, Mishra GD, Teede H. Obesity, menstrual irregularity and polycystic ovary syndrome in young women with type 1 diabetes: a population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020; 93:564-571.

57. Donga E, Dekkers OM, Corssmit EP, Romijn JA. Insulin resistance in patients with type 1 diabetes assessed by glucose clamp studies: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 101-9.

58. Cantley NW, Lonnen K, Kyrou I, Tahrani AA, Kahal H. The association between overweight/obesity and double diabetes in adults with type 1 diabetes; a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* 2021; 21: 187.

59. Purnell JQ, Zinman B, Brunzell JD, Group DER. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study. *Circulation* 2013; 127: 180-7.

60. Zaharieva DP, Addala A, Simmons KM, Maahs DM. Weight management in youth with type 1 diabetes and obesity: challenges and possible solutions. *Curr Obes Rep* 2020; 9: 412-23.