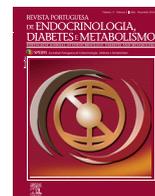




Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Caso Clínico

Diabetes *Mellitus* Tipo 1 e Esclerose Múltipla: Caso Clínico e Revisão da Literatura



Ana Wessling^a, José Maria Aragüés^a, Sílvia Guerra^a, Mário Rui Mascarenhas^a

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 22 de janeiro de 2016

Aceite a 04 de novembro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Autoimunidade
Diabetes Mellitus Tipo 1
Esclerose Múltipla

R E S U M O

Introdução: A diabetes *mellitus* tipo 1 e a esclerose múltipla são doenças inflamatórias, autoimunes, com especificidade do órgão-alvo afetado e múltiplas características e aspetos etiopatogénicos em comum, acima do que seria esperado entre estas duas doenças autoimunes.

Caso Clínico: Descreve-se o caso de um doente do sexo masculino, com o diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1 aos 29 anos de idade. Após o diagnóstico, manteve excelente controlo metabólico, com redução da HbA1c de 11,7% para 5,7% em seis meses, medicado com insulina glargina e lispro. Cerca de nove meses após o diagnóstico, iniciou quadro de parestesias flutuantes nos membros, sobretudo a nível distal nos membros inferiores, sem outra sintomatologia acompanhante. Foi excluída neuropatia diabética e outras etiologias, nomeadamente metabólicas e, por persistência da sintomatologia, foi referenciado à consulta de Neurologia onde foi efetuado o diagnóstico de esclerose múltipla.

Discussão: A principal, mas não única, causa de sintomatologia neurológica em indivíduos com diabetes é a neuropatia diabética. Múltiplas patologias são diagnóstico diferencial da neuropatia diabética, sendo em Portugal importante considerar a polineuropatia amiloidótica familiar. A esclerose múltipla surge como hipótese pouco frequente, mas com crescente evidência de existir uma base etiopatogénica partilhada com a diabetes *mellitus* tipo 1. Vários fatores de risco têm sido associados a ambas as patologias, parecendo implicar tanto fatores genéticos como ambientais, nomeadamente infeções virais, exposição a produtos químicos, disruptores endócrinos e a níveis inadequados de vitamina D.

O diagnóstico precoce é fundamental, mas nem sempre evidente, pois os sintomas neurológicos na diabetes *mellitus* são mais frequentemente devidos a neuropatia diabética e o diagnóstico de esclerose múltipla implica a exclusão de múltiplas patologias.

Diabetes *Mellitus* Type 1 and Multiple Sclerosis: Case Report and Literature Review

A B S T R A C T

Introduction: Type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis are organ-specific inflammatory and autoimmune diseases, with multiple common characteristics and etiopathogenic features, more than expected between two autoimmune diseases.

Case Report: We describe the case of a male patient with type 1 diabetes mellitus diagnosis at the age of 29 years. After the diagnosis he kept excellent metabolic control with a decrease of his HbA1c from 11.7% to 5.7% in six months, with glargine and lispro insulin. About nine months after the diagnosis of type 1 diabetes mellitus, he started complaining about floating paresthesias in the limbs, more intense in the distal part of the lower limbs, without other symptoms. Diabetic neuropathy and other etiologies, including metabolic causes were excluded and, as symptoms persisted, he was referred to

Keywords:

Autoimmunity
Diabetes Mellitus, Type 1
Multiple Sclerosis

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: anawessling@yahoo.com (Ana Wessling)

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Hospital de Santa Maria

Av. Prof. Egas Moniz

1649-028 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.003>

1646-3439/© 2017 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

a neurologist, who diagnosed multiple sclerosis.

Discussion: Diabetic neuropathy is the main but not single cause of neurological symptoms in diabetic patients. Multiple pathologies should be considered as differential diagnoses, specially the amyloidotic polyneuropathy, because of its prevalence in Portugal. Multiple sclerosis is a less frequent hypothesis, but with increasing evidence of a shared etiopathogenesis with type 1 diabetes mellitus. Multiple risk factors have been implied in the association of both diseases, including genetic and environmental factors, as viral infections, exposure to chemical products, endocrine disruptors and inadequate levels of vitamin D.

Early diagnosis is crucial, but not always obvious, as neurological symptoms in diabetes are more frequently due to diabetic neuropathy and multiple sclerosis diagnosis implies the exclusion of multiple other pathologies.

Introdução

A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e a esclerose múltipla (EM) são doenças inflamatórias, autoimunes, que afetam, respetivamente, as células β pancreáticas e células do sistema nervoso central.¹ Enquanto que na DM1 estão identificados autoanticorpos (anti-ilhéus pancreáticos, anti-insulina e anti-descarboxilase do ácido glutâmico)² implicados no desenvolvimento da doença, na EM não estão definidos autoanticorpos, mas parece haver uma atividade imunitária dirigida contra moléculas específicas do sistema nervoso central, levando a uma degeneração neuronal.³ Apesar da especificidade do órgão-alvo afetado em ambas as patologias, diversos estudos têm vindo a demonstrar múltiplas características e aspetos etiopatogénicos comuns, acima do que seria esperado entre duas doenças autoimunes.⁴

A diabetes é a principal causa de neuropatia no mundo ocidental, sendo esta uma complicação frequente da diabetes causando elevada morbimortalidade.⁵ A sua incidência foi de cerca de 2% no estudo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) e no *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT).⁶

No presente artigo os autores descrevem um caso clínico de um doente com DM1 diagnosticada na idade adulta que, cerca de um ano após este diagnóstico desenvolveu EM, alertando para os desafios e importância do diagnóstico e fazendo uma revisão da literatura.

Caso Clínico

Um indivíduo do sexo masculino, com 29 anos, etnia caucasóide, foi internado após episódio inaugural de hiperglicemia com cetose, sem acidose, precedido de quadro de sintomatologia espoliativa com cerca de duas semanas de evolução e perda ponderal de cerca de 3 kg (peso habitual 75 kg; altura 1,80 m; IMC 23,1 kg/m²). Não tinha antecedentes patológicos conhecidos, negava hábitos medicamentosos, tabágicos, etanólicos ou toxicofílicos e praticava desporto regularmente. Não tinha antecedentes familiares de diabetes *mellitus*, patologias neurodegenerativas, doenças autoimunes ou outras patologias relevantes.

Após curto internamento no Serviço de Endocrinologia, teve alta referenciado à consulta externa, medicado com insulina glargina e lispro.

Da avaliação analítica realizada durante o internamento é de realçar: HbA1c 11,7%; TSH 1,26 uU/mL; FT4 1,15 ng/dL; peptido C 0,38 ng/mL (0,8-3,9), microalbuminúria 27,5 mg/24 horas.

Após a alta hospitalar, manteve excelente controlo metabólico, com redução da HbA1c para 5,7% em seis meses, sem hipoglicemias graves, raramente necessitando de insulina lispro, com recuperação do peso e boa adaptação, voltando a praticar regularmente desporto. Efetuou rastreio de retinopatia diabética que se mostrou negativo.

O estudo dos auto-anticorpos mostrou positividade para os anticorpos anti-GAD (8,9 U/mL; referência < 1,0) e negatividade para os anticorpos anti-insulina e anti-ilhéus pancreáticos.

Cerca de nove meses após o diagnóstico de DM1, iniciou quadro de parestesias flutuantes nos membros, sobretudo a nível distal dos membros inferiores, sem outra sintomatologia acompanhante, nomeadamente hipoestesia, dor ou diminuição da força muscular ou alteração do reflexo aquiliano.

Por persistência do quadro, foi pedido estudo eletromiográfico que não evidenciou lesão dos nervos periféricos. Estudo analítico excluiu défice de vitamina B12, ácido fólico ou zinco, alterações no hemograma, eletroforese das proteínas plasmáticas, ionograma, calcémia ou magnesémia e doença celíaca.

Foi referenciado a consulta de Neurologia onde, após estudo e realização de ressonância magnética (RM) cerebral que revelou múltiplas lesões infracentimétricas, sugestivas de doença desmielinizante primária, foi efetuado o diagnóstico de EM.

Iniciou terapêutica com interferão β , com melhoria sintomática, mantendo bom controlo metabólico e ausência de complicações micro ou macrovasculares até à data.

Discussão

A primeira descrição das características clínicas da diabetes remonta à civilização Egípcia, mas o termo “diabetes” foi estabelecido por Arateus da Capadócia (81-133 d.C.).⁷ Ao longo dos séculos, várias características da doença foram sendo esclarecidas, mas foi só na década de 1970 que a DM1 foi definida como doença autoimune, após observação da destruição dos ilhéus pancreáticos por autoanticorpos⁸ e posterior identificação dos principais autoantígenos: descarboxilase do ácido glutâmico (GAD-65), tirosina-fosfatase (IA-2) e insulina.⁹

As características da EM foram pela primeira vez bem definidas em 1868 por Jean-Martin Charcot, neurologista do Hospital de Salpêtrière, em Paris, na altura descrita como “esclerose em placas”. Posteriormente, com a contribuição de clínicos e cientistas, os avanços científico-tecnológicos, nomeadamente na imagiologia do sistema nervoso central e investigação celular e molecular foi possível aprofundar os conhecimentos sobre esta patologia. Embora não se tenha identificado nenhum perfil de autoanticorpos, o desenvolvimento de EM envolve processos de autoimunidade dirigidos contra vários autoantígenos do sistema nervoso central, resultando em destruição axonal.^{3,4} No caso clínico apresentado, o diagnóstico de DM 1 foi feito após episódio inaugural de cetose e doseamento de anticorpos anti-GAD positivo. Após o diagnóstico, iniciou insulino terapia com rápida melhoria e estabilização do perfil glicémico. Não apresentava complicações micro ou macrovasculares da doença ou outras comorbilidades. Contudo, cerca de nove meses depois iniciou quadro de parestesias flutuantes nos membros, sem outra sintomatologia relevante, mas

com repercussão significativa na qualidade de vida. Considerando os antecedentes de diabetes, a primeira atitude seria excluir uma consequência da doença.

A diabetes pode causar um amplo espectro de manifestações neurológicas, quer consequência direta das alterações metabólicas (cetoacidose diabética, coma hiperosmolar) ou seu tratamento (edema cerebral difuso, hipoglicemia), quer manifestações secundárias da doença, sendo de entre estas as mais relevantes a neuropatia periférica e a doença cerebrovascular. A neuropatia diabética engloba um conjunto de síndromes, entre as quais a polineuropatia distal predominantemente sensitiva é a mais frequente.¹⁰ Contudo, o doente não apresentava sintomatologia inequívoca de polineuropatia diabética. De acordo com os critérios estabelecidos,¹¹ apresentando apenas parestesias, sem hipoestesia, alteração dos reflexos neuromusculares ou alteração dos testes eletromiográficos, a hipótese diagnóstica de polineuropatia diabética era pouco provável.

Por outro lado, o principal fator de risco para o desenvolvimento de neuropatia diabética é a hiperglicemia,¹² tal como foi demonstrado no estudo DCCT em que 2% dos doentes sob terapêutica convencional desenvolveram neuropatia, enquanto que apenas 0,56% dos doentes com DM1 sob terapêutica intensiva apresentaram esta complicação.⁴ A duração da diabetes também aumenta o risco de desenvolvimento de neuropatia, embora este risco também seja em parte influenciado pela idade do doente.^{12,13} O tabagismo e consumo etanólico, a hipertensão arterial e a dislipidemia também são considerados fatores de risco independentes para a neuropatia diabética.¹⁴

No presente caso clínico, o doente era jovem, com excelente controlo metabólico após o início da terapêutica, ausência de hábitos tabágicos ou etanólicos, hipertensão arterial ou dislipidemia e um tempo de duração da doença inferior a um ano após o diagnóstico, ou seja, não apresentava nenhum fator de risco adicional para o desenvolvimento de neuropatia diabética.

Neste contexto, foram consideradas patologias que são diagnóstico diferencial de neuropatia diabética e que incluem várias neuropatias axonais distais (défice de vitamina B12, gamapatia monoclonal, doenças infecciosas e linfoproliferativas e síndromes paraneoplásicas), neuropatia de pequenas fibras (alcoolismo, neuropatia associada ao VIH, gamapatia monoclonal, tóxicos farmacológicos ou ambientais, sarcoidose,...), neuropatias desmielinizantes e outras radiculopatias e plexopatias (vasculite, amiloidose, sarcoidose, síndrome paraneoplásico).¹⁵

Tendo em conta a elevada prevalência de polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) ou paramiloidose em Portugal,^{16,17} este diagnóstico também deveria ser considerado. Trata-se de uma doença hereditária, em que mutações no gene da transtiterina¹⁸ são transmitidas de modo autossômico dominante, mas com penetrância incompleta, variável entre as diversas populações.^{18,19} O envolvimento é multissistémico, podendo-se manifestar por neuropatia periférica (sensitiva e motora) e autonómica, que podem estar associadas a cardiomiopatia, nefropatia ou depósitos oculares.²⁰ Várias características clínicas devem aumentar o índice de suspeição deste diagnóstico, nomeadamente história familiar de neuropatia, especialmente se associada a doença cardíaca, dor neuropática ou alterações sensitivas de etiologia não esclarecida, manifestações clínicas sugestivas de neuropatia autonómica (disfunção sexual erétil, hipotensão ortostática ou bexiga neurogénica), doença cardíaca (principalmente hipertrofia ventricular na ausência de hipertensão arterial ou bloqueio aurículo-ventricular sem causa aparente) ou inclusões de substância amilóide no vítreo no exame oftalmológico,^{20,21} que o doente não

apresentava.

Muitas das etiologias anteriormente referidas foram excluídas, tendo sido então o doente encaminhado para a consulta de Neurologia, onde foi efetuado o diagnóstico de EM e iniciada terapêutica com melhoria sintomática.

Vários estudos epidemiológicos demonstraram a associação entre DM1 e EM. Num estudo de coorte dinamarquês, numa população total de 14 771 indivíduos, os doentes com DM1 apresentaram um aumento do risco de desenvolver EM (risco relativo de 3,26) e os familiares em 1º grau de doentes com EM apresentaram um risco aumentado (risco relativo de 1,44) de desenvolver DM1.²² Um estudo realizado na Sardenha verificou um risco 5 vezes superior de desenvolver EM em doentes com DM1, relativamente à população em geral.^{23,24} Este risco foi superior num estudo americano realizado numa população de mulheres com DM1 diagnosticada antes dos 21 anos de idade, que apresentaram um aumento de risco 20 vezes superior de desenvolver EM.²⁵

A etiopatogenia desta associação ainda não está completamente esclarecida, mas parece existir reatividade cruzada das células T contra diversos autoantígenos, uma redução da atividade das células T supressoras e uma maior suscetibilidade genética associada a alguns alelos dos genes HLA-DRB1, DQA1 e DQB1.^{23,26}

A distribuição geográfica de ambas as patologias é bastante sobreponível, o que sugere a intervenção de fatores ambientais na etiopatogenia.²⁵ A prevalência de ambas as patologias aumenta com o aumento da latitude.⁴

O mês de nascimento também influencia o risco de desenvolver ambas as patologias, sendo superior nos doentes cuja data de nascimento foi durante a primavera.²⁸⁻³⁰ A sazonalidade do risco de desenvolver ambas as patologias, de acordo com o mês de nascimento, parece refletir uma menor exposição do feto a níveis adequados de vitamina D.³¹

Assim, a vitamina D parece ter um papel relevante do desenvolvimento destas patologias, principalmente devido aos seus efeitos imunomoduladores,³² sendo os seus níveis resultantes da exposição a irradiação ultravioleta, em grande parte determinada pela latitude e sazonalidade do mês de nascimento¹ que condiciona os níveis de vitamina D a que está exposto o feto e também pela ingestão de vitamina D, sobretudo ao longo da gestação pela grávida.²⁷ Um estudo realizado em ratinhos verificou que a terapêutica com vitamina D apenas suprimiu a encefalomielite autoimune, reduzindo a inflamação cerebral, melhorando a preservação axonal e aumentando a expressão de citocinas anti-inflamatórias, quando administrada na infância, não tendo qualquer efeito se administrada durante a gestação ou idade adulta, o que sugere um papel crítico de baixos níveis de vitamina D durante a infância e adolescência para o desenvolvimento da EM.³³

Infeções virais, nomeadamente por vírus Epstein-Barr e *Coxsackie* parecem estar implicados no desenvolvimento de ambas as doenças.^{34,35}

A evidência disponível tem vindo a revelar uma crescente importância do microbioma humano no desenvolvimento de doenças autoimunes.³⁶

Conclusões

Apesar da especificidade do principal órgão atingido na DM1 e na esclerose múltipla, ambas as patologias têm várias características e fatores de risco comuns.

Vários fatores de risco têm sido associados à associação das

duas patologias, parecendo implicar tanto fatores genéticos como ambientais.

A deficiência de vitamina D, em interação com outros fatores parece ter um papel importante no desenvolvimento da doença em indivíduos suscetíveis.¹ Contudo, mais estudos são necessários para esclarecer o potencial benefício da terapêutica com vitamina D e a altura da vida ideal de administração.³³

O diagnóstico precoce é fundamental, para possibilitar uma abordagem terapêutica dirigida e adequada, potencialmente eficaz. Contudo, nem sempre é evidente, pois os sintomas neurológicos na diabetes *mellitus* são mais frequentemente uma complicação da diabetes e o diagnóstico de EM implica a exclusão de múltiplas patologias.³⁷

As semelhanças entre ambas as doenças poderão vir a ser usadas como base para futuros alvos terapêuticos e implementação de estratégias de prevenção, sendo, contudo, necessários mais estudos nesta área.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Referências

1. Wertman E, Zilber N, Abramsky O. An association between multiple sclerosis and type 1 diabetes mellitus. *J Neurol.* 1992; 239: 43-5.
2. Notkins AL, Lernmark A. Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unresolved issues. *J Clin Invest.* 2001;108:1247-52.
3. Steinman L. A molecular trio in relapse and remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:440-7.
4. Handel AE, Handunnetthi L, Ebers GC, Ramagopalan SV. Type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis: common etiological features. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5:655-64.

5. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB et al. Diabetic neuropathies. *Diabetologia.* 2000; 43:957-73.
6. 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; 329:977-86.
7. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2002; 23:373-8.
8. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiency. *Lancet.* 1974;7892:1279-83.
9. Herold KC, Vignali DA, Cooke A, Bluestone JA. Type 1 diabetes: translating mechanistic observations into effective clinical outcomes. *Nature Rev Immunol.* 2013;13:243-56.
10. Watkins PJ, Thomas PK. Review: Neurology and medicine Diabetes mellitus and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65:620-32.
11. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010;33: 2285-93.
12. Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Rev.* 1999;7:245-52.
13. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care.* 1997;20:1162-7.
14. Perkins BA, Greene DA, Bril VB. Glycemic control is related to the morphological severity of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2001;24:748-52.
15. Russel JW, Zilliox LA. Diabetic Neuropathies. *Continuum.* 2014;20: 1226-40.
16. Soares ML, Coelho T, Sousa A, Holmgren G, Saraiva MJ, Kastner DL, et al. Haplotypes and DNA sequence variation within and surrounding the transthyretin gene: genotype-phenotype correlations in familial amyloid polyneuropathy (V30M) in Portugal and Sweden. *Eur J Hum Genet.* 2004;12: 225-37.
17. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol.* 2005;62:1057-62.
18. Hellman U, Alarcon F, Lundgren HE, Suhr OB, Bonaiti-Pellié C, Planté-Bordeneuve V. Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. *Amyloid.* 2008; 15:181-6.
19. Alarcon F, Lundgren HE, Suhr OB, Bonaiti-Pellié C, Planté-Bordeneuve V. Genetic study of transthyretin amyloid neuropathies: carrier risks among French and Portuguese families. *J Med Genet.* 2003;40:e120.
20. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 31.
21. Ando Y, Suhr OB. Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid.* 1998;5:288-300.
22. Nielsen N, Westergaard T, Frisch M, Rostgaard K, Wohlfahrt J, Koch-Henriksen N, et al. Type 1 diabetes and multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2006;63:1001-4.
23. Marrosu MG, Moto C, Murru R, Lampis R, Costa G, Zavattari P, et al. The co-inheritance of type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis in Sardinia cannot be explained by genotype variation in the HLA region alone. *Hum Mol Genet.* 2004;13:2919-24.
24. Pitalis M, Zavattari P, Murru R, Deidda E, Zoledziewska M, Murru D, et al. Genetic loci linked to type 1 diabetes and multiple sclerosis families in Sardinia. *BMC Med Genet.* 2008;9:3.
25. Dorman JS, Steenkiste AR, Burke JP, Songini M. Type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis together at last. *Diabetes Care.* 2003;26:3192-3.
26. Winer S, Atsaturov I, Cheung R, Gunaratnam L, Kubiak V, Cortez MA, et al. Type 1 diabetes and multiple sclerosis patients target islet plus central nervous system autoantigens; nonimmunized nonobese diabetic mice can develop autoimmune encephalitis. *J Immunol.* 2001;166:2831-41.
27. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine.* 2009;35:11-7.
28. Kremensov DN, Teuscher C. Environmental factors acting during development to influence MS risk: insights from animal studies. *Mult Scler.* 2013;19:1684-9.
29. Bechtold S, Blaschek A, Raile K, Dost A, Freiberg C, Askenas M, et al. Higher relative risk for multiple sclerosis in a pediatric and adolescent diabetes population: analysis from DPV Data Base. *Diabetes Care.* 2014; 37:96-101.
30. Willer CJ, Dymant DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population

- based study. *BMJ*. 2005;330:120.
31. Bagot RC, Meaney MJ. Epigenetics and the biological basis of gene x environment interactions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49:752–71.
 32. Ponsonby AL, Lucas RM, van der Mei IA. UVR, vitamin D and three autoimmune diseases - multiple sclerosis, type 1 diabetes mellitus and rheumatoid arthritis. *Photochem Photobiol*. 2005;81:1267-75.
 33. Adzemovic MZ, Zeitelhofer M, Hochmeister S, Gustafsson SA, Jagodic M. Efficacy of vitamin D in treating multiple sclerosis-like neuroinflammation depends on developmental stage. *Exp Neurol*. 2013;248:39-48.
 34. Sibley WA, Baford CR, Clark K. Clinical viral infection and multiple sclerosis. *Lancet*. 1985;1:1313-5.
 35. Jun H, Yon JW. A new look at viruses in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19: 8-31.
 36. Proal AD, Albert PJ, Marshall TG. The human microbiome and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:234-40.
 37. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008;14:1157–74.