

Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022

Definición, epidemiología y clasificación de la diabetes en niños y adolescentes

Ingrid Libman¹ | Aveni Haynes² | Sarah Lyons³ | Praveen Pradeep⁴ |
Edson Rwagasor⁵ | Joanna Yuet-ling Tung⁶ | Craig A Jefferies⁷ |
Richard A Oram⁸ | Dana Dabelea⁹ | Maria E Craig^{10,11,12}

¹ Division of Pediatric Endocrinology, UPMC Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

² Children's Diabetes Centre, Telethon Kids Institute, Perth, Western Australia, Australia

³ Pediatric Diabetes and Endocrinology, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

⁴ Department of Endocrinology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

⁵ Rwanda Biomedical Center, Rwanda Ministry of Health, Kigali, Rwanda

⁶ Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Hong Kong Children's Hospital, Hong Kong

⁷ Starship Children's Health, Te Whatu Ora Health New Zealand, Auckland, New Zealand

⁸ Institute of Biomedical and Clinical Science, University of Exeter Medical School, Exeter, United Kingdom

⁹ Department of Epidemiology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, USA

¹⁰ University of Sydney Children's Hospital Westmead Clinical School; The University of New South Wales, School of Women's and Children's Health, Sydney, Australia; Institute of Endocrinology and Diabetes, Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia
Conflicts of interest: The authors have declared no conflicts of interest.

Conflictos de intereses: Los autores no han declarado ningún conflicto de intereses.

Palabras clave: Diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, epidemiología, incidencia, definición, clasificación.

ORCID IDs: MC 0000-0001-6004-576X

1. INTRODUCCIÓN

Este capítulo sirve como una actualización que sustituye a las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y del Adolescente (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD*) sobre la definición, la epidemiología y la clasificación de la diabetes en niños y adolescentes.¹ Ofrece un resumen basado en la evidencia de las recomendaciones vigentes para definir y clasificar la diabetes en los jóvenes, así como también una descripción del conocimiento actual sobre la epidemiología de esta enfermedad, haciendo énfasis en su heterogeneidad.

en el momento del diagnóstico.

- Durante los últimos años se han llevado a cabo investigaciones en todo el mundo que combinan las características genéticas, clínicas y fisiopatológicas para definir mejor los distintos tipos de diabetes en la infancia y entender mejor los subtipos que actualmente están agrupados en los dos tipos más comunes: la diabetes tipo 1 (DT1) y la diabetes tipo 2 (DT2).
- El objetivo de definir con precisión el tipo de diabetes es optimizar los abordajes de tratamiento personalizados.
- Se sigue observando una variación geográfica importante en la incidencia y prevalencia de la DT1 y la DT2 en la infancia.

2. QUÉ HAY DE NUEVO O DIFERENTE

- La diabetes en los jóvenes es un trastorno heterogéneo cuya presentación clínica y evolución pueden variar considerablemente.
- La clasificación es importante para definir el tratamiento, pero en algunos casos no es posible clasificar la enfermedad con claridad

3. RESUMEN Y RECOMENDACIONES

- Los criterios de diagnóstico para todos los tipos de diabetes en niños y adolescentes se basan en la medición de los niveles de glucemia en laboratorio y en la presencia o ausencia de síntomas. No se debe usar una prueba de glucemia hecha con glucómetro

para diagnosticar la diabetes. **E**

- Una elevación considerable de la concentración de glucosa plasmática confirma el diagnóstico de diabetes, incluida una glucosa plasmática aleatoria de ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl) o una glucosa plasmática en ayunas de ≥ 7.0 mmol/l (≥ 126 mg/dl) ante síntomas manifiestos. **B**
- Si los niveles de cetonas en sangre u orina aumentan significativamente, el tratamiento es urgente y será preciso remitir al niño a un especialista en diabetes ese mismo día para evitar que ocurra una cetoacidosis diabética (CAD). **A**
- El diagnóstico de diabetes no debe basarse en una única medición de glucemia si no hay síntomas manifiestos. Si el diagnóstico estuviera en duda, es probable que sea necesaria una observación continua, con ayuno, análisis de glucemia plasmática posprandial a 2 horas o prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG). E No obstante, no es necesaria una TTOG y no debe hacerse si se puede diagnosticar la diabetes empleando criterios de ayuno, aleatoriedad o posprandialidad. **E**
- La hiperglucemia detectada bajo condiciones de estrés, como puede ser una infección aguda, un traumatismo, una cirugía, dificultades respiratorias o circulatorias, enfermedades metabólicas raras u otros tipos de estrés puede ser transitoria y necesita tratamiento pero no debe, por sí sola, considerarse como un diagnóstico de diabetes. **E**
- La diferenciación entre la DT1, la DT2, la monogénica y otras formas de diabetes tienen implicaciones importantes tanto en el tratamiento como en la educación. **E**
- Entre las herramientas de diagnóstico, las cuales pueden ayudar a confirmar el tipo de diabetes si el diagnóstico es poco claro, se incluyen:
 - anticuerpos asociados con la diabetes: autoanticuerpos descarboxilasa del ácido glutámico 65 (GAD), antígeno asociado a insulinoma similar a la tirosina fosfatasa 2 (IA2), autoanticuerpos contra la insulina (IAA) y autoanticuerpos del transportador de zinc-8 específicos de células β (ZnT8). La presencia de uno o más de estos anticuerpos confirma el diagnóstico de DT1 en los niños. **A**
- Hay que tener en cuenta la posibilidad de otros tipos de diabetes en el niño que tenga autoanticuerpos asociados con la diabetes negativos: **B**
 - antecedentes familiares autosómicos dominantes de diabetes (diabetes de la edad madura que se presenta en jóvenes [maturity onset diabetes of the young, MODY]).
 - menos de 12 meses de edad y, en especial, en los primeros seis meses de vida (diabetes mellitus neonatal [DMN]).
 - hiperglucemia leve en ayunas (5.5-8.5 mmol/l [100-150 mg/dl]), en especial en jóvenes no obesos y asintomáticos (MODY).
 - un período de luna de miel prolongado, que dure más de un año, o un requisito de insulina extraordinariamente bajo, de ≤ 0.5 U/kg/día, tras un año de tener diabetes (MODY).
 - afecciones asociadas tales como sordera, atrofia óptica o características sindrómicas (enfermedad mitocondrial).
 - antecedentes de exposición a fármacos que se sabe que

son tóxicas para las células β o que causan resistencia a la insulina (p. ej. fármacos inmunosupresores como el tacrolimus o la ciclosporina, los glucocorticoides o algunos antidepresivos).

- Las pruebas genéticas moleculares pueden ayudar a definir la causa específica de la diabetes y servir de base para el tratamiento adecuado de los niños con supuesta diabetes monogénica. C Si bien determinadas características clínicas deberían alertar a los médicos respecto a la posibilidad de una diabetes monogénica, la ausencia de estas características no excluye el diagnóstico de diabetes monogénica.

4. DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN

La expresión “diabetes mellitus” describe a un trastorno metabólico complejo que se caracteriza por una hiperglucemia crónica causada por defectos en la secreción de insulina, defectos de la acción de la insulina o ambos. La secreción inadecuada de insulina o la respuesta disminuida de los tejidos a la insulina generan una acción deficiente de la insulina sobre los tejidos diana, lo que a su vez provoca anomalías en el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas. La secreción defectuosa y la acción deficiente de la insulina pueden coexistir en la misma persona.^{2,3} Si bien la etiología de la diabetes es heterogénea, la mayoría de los casos de diabetes se pueden clasificar en dos categorías etiopatogénicas amplias (que más adelante se comentan con más detalle): DT1: caracterizada por la destrucción de las células β , en general a causa de un proceso autoinmune que resulta en la pérdida de la producción endógena de insulina, o DT2: caracterizada por la falta de una respuesta adecuada a la insulina en presencia de una resistencia a la insulina cada vez mayor. Si bien la DT1 sigue siendo la forma más común de diabetes que aparece en la juventud en muchas poblaciones, en especial en las personas de ascendencia europea, la DT2 en los jóvenes es un problema de salud pública global cada vez más importante, en particular en adolescentes de poblaciones étnicas de alto riesgo y en adolescentes obesos.^{4,5} (Vea el Capítulo 3 sobre diabetes tipo 2 en niños y adolescentes de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022). Además, ahora se reconoce que las personas con diabetes monogénica, un patrón de diabetes autosómico dominante que se llamó MODY al inicio, podrían constituir entre el 1 y el 6 % de las personas con autoanticuerpos negativos que, en principio, podría considerarse que tienen DT1 o DT2 con una reducción de secreción de insulina.^{6,7}

5. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO DE DIABETES EN LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA

Los criterios de diagnóstico de la diabetes se basan en mediciones de los niveles de glucemia y en la presencia o ausencia de síntomas.^{1,2,3} Se pueden usar distintas estrategias para medir la glucemia, entre las que se incluyen el uso de un valor de glucosa plasmática en ayunas (GPA), el valor de glucosa plasmática durante 2 horas (GP 2-h)

durante una TTOG o criterios de hemoglobina A1c (HbA1c) (Tabla 1) y, en ausencia de una hiperglucemia inequívoca, es preciso repetir las pruebas para confirmar el diagnóstico

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus

<p>1. Síntomas clásicos de diabetes o crisis hiperglucémica con concentración de glucosa plasmática ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl).</p>
O
<p>2. Glucosa plasmática en ayunas ≥ 7.0 mmol/l (≥ 126 mg/dl). El ayuno se define como la no ingesta de calorías durante al menos 8 horas.^a</p>
O
<p>3. Glucemia ≥ 11.1 mmol/l (≥ 200 mg/dl) dos horas después de ingerir glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG).^a</p> <p>La TTOG debe hacerse con una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua o 1.75 g por kg de peso corporal hasta un máximo de 75 g.</p>
O
<p>4. HbA1c ≥ 6.5 %.^b</p> <p>La prueba debe hacerse en un laboratorio, utilizando un método certificado por el Programa Nacional de Estandarización de hemoglobina glicada (National Glycohemoglobin Standardized Program, NGSP) y estandarizado de conformidad con el Estudio sobre el Control de la Diabetes y sus Complicaciones (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT).</p>

^aEn ausencia de una hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico de diabetes requiere de dos resultados anormales de prueba en la misma muestra o en dos muestras de prueba diferentes.

^bUn valor de menos del 6.5 % no excluye una diabetes diagnosticada mediante pruebas de glucosa. No está claro cuál es el rol de la HbA1c por sí sola en el diagnóstico de DT1 en niños.

- La diabetes que aparece en la juventud suele presentarse con síntomas característicos tales como poliuria, polidipsia, nocturia, enuresis y adelgazamiento, que pueden ir acompañados de polifagia, fatiga, trastornos de conducta (incluyendo un deterioro del rendimiento académico) y visión borrosa. La hiperglucemia crónica también puede traer aparejado un retraso del crecimiento y una susceptibilidad a la candidiasis perineal. No obstante, no siempre es así, en particular en jóvenes con DT2.
- En su forma más grave, podría presentarse una CAD o un síndrome hiperosmolar no cetósico (menos frecuente), provocando estupor, coma y, sin un tratamiento eficaz, la muerte.
- Si hubiera síntomas, la medición de glucemia y cetonas en el punto de atención, con un medidor, o una prueba con tiras reactivas en orina para detectar glucosuria o cetonuria (si no estuviera disponible la primera) constituye una herramienta de evaluación sencilla y sensible. Si la glucemia está alta, es fundamental remitir al paciente sin demoras a un centro o institución con experiencia en el manejo de niños con diabetes.

Esperar un día más, en especial para confirmar la hiperglucemia, es innecesario. Además, si hubiera cetonas en sangre u orina, el tratamiento es urgente porque podría producirse una CAD rápidamente.

- Para confirmar el diagnóstico se necesita una medición formal de glucosa plasmática. Esto se debe obtener en un laboratorio, usando un instrumento analítico en vez de un monitor de glucosa capilar. Consultar en la Tabla 1 los valores de corte de diagnóstico de glucemia en ayunas y sin ayuno.
- Entre los escenarios en los que el diagnóstico de la diabetes podría ser poco claro se incluyen:
 - - ausencia de síntomas, por ejemplo una hiperglucemia detectada fortuitamente o en niños que participan en estudios de detección sistemática.
 - - presencia de síntomas de diabetes leves o atípicos.
 - - hiperglucemia detectada bajo condiciones de estrés agudo infeccioso, traumático, circulatorio o de otro tipo, que podría ser transitorio y no debe considerarse como un diagnóstico de diabetes.
- En estas situaciones, el diagnóstico de diabetes no debe basarse en una única concentración de glucosa plasmática, y probablemente sea necesario continuar la observación con glucemia en ayunas y posprandial a 2 horas o una TTOG para confirmar el diagnóstico.
- No suele ser necesaria una TTOG y no debe hacerse si se puede diagnosticar la diabetes empleando criterios de ayuno, aleatoriedad o posprandialidad. Es muy raro que se indique para diagnosticar la DT1 en la infancia y la adolescencia, pero podría ser útil para diagnosticar otras formas, como la DT2, la diabetes monogénica o la diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ). Si quedaran dudas, hay que repetir las TTOG hasta establecer el diagnóstico. Es importante que las personas lleven una dieta variada, con al menos 150 g de carbohidratos en el transcurso de los tres días previos a la prueba de tolerancia oral a la glucosa.^{3,8} El ayuno y la restricción de carbohidratos podrían dar resultados elevados falsos de glucemia en una prueba de tolerancia oral a la glucosa.
- La HbA1c se puede usar como prueba de diagnóstico de la diabetes, en particular para detectar prediabetes o DT2 en los jóvenes,⁴ siempre y cuando se implementen pruebas de garantía de calidad rigurosas y se estandaricen las valoraciones de conformidad con los valores de referencia internacionales y no haya afecciones que impidan su medición exacta.^{3,4} Además, la validez de la HbA1c como medida de glucemia promedio se ve afectada por hemoglobinopatías, algunas formas de anemia u otros trastornos que afecten el recambio normal de glóbulos rojos. Estas afecciones podrían seguir distribuciones étnicas y geográficas específicas y, por ende, es fundamental tenerlas en cuenta en zonas donde haya ferropenia y anemia. En afecciones con recambio anormal de glóbulos rojos, como las anemias hemolíticas y la ferropenia, así como también la fibrosis quística, el diagnóstico de diabetes debe emplear exclusivamente los criterios de glucemia.³ Vea el Capítulo 5 sobre manejo de la diabetes relacionada con la fibrosis quística en niños y

adolescentes de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022.

No obstante, en estudios de cohortes en riesgo, suele observarse un aumento de la HbA1c dentro del rango normal entre personas que posteriormente presentan DT1.⁹ Los datos de cuatro estudios prospectivos diferentes de sujetos de alto riesgo, menores de 21 años (el Estudio de prevención de la diabetes – Tipo 1 [Diabetes Prevention Trial – Type 1, DPT-1], los Determinantes Ambientales de Diabetes en Jóvenes [The Environmental Determinants of Diabetes in the Young, TEDDY], el Ensayo para la reducción de la DMID [diabetes mellitus insulino dependiente] en personas con riesgo genético [Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk, TRIGR] y el Estudio de historia natural de TrialNet sobre DT1 [T1D TrialNet Natural History Study], que mide la HbA1c dentro de los 90 días posteriores a una TTOG de diagnóstico o de una glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl) muestran que una HbA1c ≥ 6.5 % es un indicador precoz sumamente específico, pero no sensible, de DT1 diagnosticada por TTOG o hiperglucemia asintomática.¹⁰ La HbA1c, cuando se controla en personas longitudinalmente, aunque esté dentro del rango normal, podría tener un valor agregado en la predicción de la DT1.¹¹ No se recomiendan las valoraciones de HbA1c en el punto de atención con fines de diagnóstico.

6. INTOLERANCIA PARCIAL A LA GLUCOSA Y GLUCOSA EN AYUNAS ALTERADA

La intolerancia parcial a la glucosa (IPG) y la glucosa en ayunas alterada (GAA) son etapas intermedias en la historia natural del metabolismo alterado de los carbohidratos, entre la homeostasis normal de la glucosa y la diabetes. La GAA y la IPG no son intercambiables y representan distintas anomalías de la regulación de la glucosa o distintas etapas de la evolución de la disglucemia.³ La GAA es una medida del metabolismo alterado de los carbohidratos en estado basal, mientras que la IPG es una medida dinámica de la intolerancia a los carbohidratos después de una carga de glucosa estandarizada. La GAA y la IPG no son entidades clínicas por sí solas; se dice que las personas con GAA o IPG tienen “prediabetes”, lo que indica su riesgo relativamente alto de padecer diabetes y enfermedades cardiovasculares, en especial en un contexto de obesidad.¹² Los criterios de diagnóstico de prediabetes y diabetes en niños, incluyendo GPA, POTG y HbA1c de 5.7 % a 6.4 % (entre 39 y 47 mmol/mol) son los mismos para las poblaciones pediátricas y las adultas (Tabla 1). Estos criterios se extrapolan de los adultos, y los estudios epidemiológicos que formaron la base de estas definiciones no incluyeron a poblaciones pediátricas. Por lo tanto, todavía no está clara la relevancia exacta de estas definiciones en las poblaciones pediátricas, al menos hasta que haya más datos disponibles.⁴ Las personas que reúnen los criterios para IPG o GAA podrían ser normoglucémicas en su vida diaria, según lo establezcan los niveles normales o casi normales de HbA1c, y aquellas con IPG podrían manifestar hiperglucemia solo cuando se enfrentan a una TTOG. La detección sistemática con glucosa en ayunas, TTOG o HbA1c es un abordaje aceptable, pero la interpretación de los resultados

debe basarse en sólidos criterios clínicos, el reconocimiento de las ventajas y desventajas de cada prueba y en las instalaciones y los recursos disponibles.

Cada una de las pruebas mencionadas tiene cierta variabilidad, por lo que es posible que al repetir una prueba que anteriormente arrojó un resultado anormal (es decir, por encima del umbral de diagnóstico) se obtenga un valor por debajo del valor de corte de diagnóstico.^{3,13} Una de las posibilidades podría ser que las muestras de glucemia se mantengan a temperatura ambiente y no se centrifuguen de inmediato. Debido a la posibilidad de variabilidad preanalítica, es fundamental que las muestras de glucosa plasmática se centrifuguen y se separen de inmediato tras su extracción. Si los resultados de las pruebas estuvieran cercanos a los márgenes del umbral de diagnóstico, el profesional de la salud deberá hablar con la persona sobre los signos y síntomas y volver a hacer la prueba de 3 a 6 meses después.

7. ESTADIFICACIÓN DE LA DIABETES TIPO 1

La caracterización de la fisiopatología de fondo de la DT1 proveniente de estudios prospectivos de todo el mundo ha dado lugar a lo que se describe como la estadificación de la diabetes tipo 1. Es posible identificar tres estadios diferentes de la DT1, los cuales sirven como marco para futuras investigaciones y para la toma de decisiones reguladoras.¹⁴ Esta estadificación se basa en la presencia de autoanticuerpos de células β y disglucemia como factores de predicción de la diabetes clínica (el estadio 1 se caracteriza por una positividad múltiple de autoanticuerpos de células β con glucosa normal, el estadio 2 por una positividad múltiple de autoanticuerpos de células β con disglucemia y el estadio 3 reúne los criterios para el diagnóstico clínico de DT1) y se describe detalladamente en el Capítulo 2 sobre etapas de la diabetes de las Guías Clínicas de la ISPAD 2022.

8. CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

Salvo que haya un diagnóstico clínico claro (p. ej. personas sintomáticas con una clara hiperglucemia), el diagnóstico requiere de dos resultados de detección sistemática anormales, ya sea de una misma muestra (dos análisis diferentes) o de dos muestras para análisis diferentes.³ Si se usan dos muestras para análisis diferentes, se recomienda hacer la segunda prueba sin demora, ya sea una repetición del análisis inicial o un análisis diferente. Si dos pruebas diferentes (como una de HbA1c y una de GPA) están ambas por encima del umbral de diagnóstico al analizar a partir de una misma muestra o de dos muestras diferentes, esto también confirma el diagnóstico. Por otra parte, si una persona tiene resultados discordes en dos pruebas diferentes, entonces habrá que volver a hacer la prueba cuyo resultado estuvo por encima del valor de corte de diagnóstico, prestando especial atención a la posibilidad de una interferencia de valoración de la HbA1c. El diagnóstico se hace sobre la base de una prueba de detección sistemática confirmatoria.

9. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES Y OTRAS CATEGORÍAS DE REGULACIÓN DE LA GLUCOSA

Fue a finales de los años setenta que la comunidad científica definió las clasificaciones formales de la diabetes que podían usarse como guía del tratamiento. La primera, presentada en 1976 por el Grupo Nacional de Datos sobre Diabetes de los Estados Unidos (United States National Diabetes Data Group)¹⁵ y respaldada por el Comité de Expertos en Diabetes Mellitus de la Organización Mundial de la Salud¹⁶, se basaba en la necesidad de un tratamiento con insulina para sobrevivir. La diabetes que aparece en la juventud, por lo general de tipo cetósico, se denominó diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), mientras que la diabetes que aparece en la edad adulta, por lo general de tipo no cetósico, se denominó diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). La clasificación se revisó en 1997, basándose en la fisiopatología más que en los requisitos de insulina, facilitada por la distinción entre la insuficiencia insulínica impulsada por la autoinmunidad en la DMID y la resistencia a la insulina que provoca la DMNID. Los estados de insuficiencia absoluta de insulina pasaron a conocerse como DT1, mientras que la DMNID, en general asociada con la resistencia a la insulina, pasó a llamarse DT2.

La clasificación etiológica actual de la diabetes se muestra en la Tabla 2 y se basa en la clasificación de la Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA).³ Hoy en día, la mayoría de las personas con diabetes se agrupan en dos tipos principales: DT1: caracterizada por la destrucción de las células β , en general a causa de un proceso autoinmune que resulta en la pérdida de la producción endógena de insulina, o DT2: caracterizada por la falta de una respuesta adecuada a la insulina en presencia de una resistencia a la insulina cada vez mayor. El tipo de diabetes asignado a una persona joven en el momento del diagnóstico suele basarse en las características en el momento del primer contacto médico; no obstante, cada vez son más los factores que obstaculizan el diagnóstico clínico, y entre ellos se incluye la prevalencia creciente del sobrepeso en personas jóvenes con DT1^{17,18} y la presencia de CAD en algunas personas jóvenes en el momento del diagnóstico de DT2.^{19,20} Además, la aparición de una forma hereditaria de diabetes leve durante la adolescencia debería generar sospechas de diabetes monogénica, la cual representa entre el 1 y el 6 % del total de casos de diabetes pediátrica.^{6,7,21,22,23}

Tabla 2. Clasificación etiológica de la diabetes

I. Tipo 1
Destrucción de las células β que por lo general lleva a una insuficiencia insulínica absoluta.
De origen inmunitario (caracterizada por la presencia de uno o más marcadores autoinmunes).
Idiopática.
II. Tipo 2
Resistencia a la insulina, con insuficiencia insulínica relativa y posterior hiperglucemia.
III. Otros tipos específicos

A. Formas comunes de diabetes monogénica^a

MODY

- HNF4-A MODY
- GCK MODY
- HNF1A MODY
- HNF1B MODY

Diabetes neonatal

- KCNJ11
- INS
- ABCC8
- 6q24 (PLAGL1, HYMA1)
- GATA6
- EIF2AK3
- FOXP3

B. Defectos genéticos de la acción de la insulina

INSR

Lipodistrofia congénita generalizada

Lipodistrofia hereditaria parcial

PIK3R1 (síndrome SHORT)

C. Enfermedades del páncreas exocrino

Pancreatitis

Traumatismo/pancreatectomía

Neoplasia

Diabetes relacionada con la fibrosis quística

Hemocromatosis

Sobrecarga de hierro vinculada con transfusiones

D. Endocrinopatías

Acromegalia

Síndrome de Cushing

Hipertiroidismo

Feocromocitoma

Glucagonoma

Somatostatina

E. Resistencia a la insulina e insuficiencia insulínica

Inducidas por fármacos o sustancias químicas

- Glucocorticoides
- Ácido nicotínico
- Antipsicóticos atípicos
- Inhibidores de la proteasa (de primera generación)
- Estatinas

Insuficiencia insulínica

- Betabloqueadores
- Inhibidores de la calcineurina
- Diazóxido
- Fenitoína
- L-asparaginasa
- Pentamidina
- Diuréticos tiazídicos

Insulinorresistencia

• Agonistas β -adrenérgicos
• Hormona del crecimiento
F. Infecciones
Rubéola congénita
Enterovirus
Citomegalovirus
G. Formas poco frecuentes de diabetes de origen inmunitario
Anticuerpos contra los receptores de la insulina
Deficiencias autoinmunes poliendocrinas SPA I y II
H. Otros síndromes genéticos a veces vinculados con la diabetes
Síndrome de Down
Síndrome de Klinefelter
Síndrome de Turner
Ataxia de Friedreich
Distrofia miotónica
Porfiria
Síndrome de Prader-Willi
IX. Diabetes mellitus gestacional (DMG)

Abreviaturas: HNF = factor nuclear de hepatocito; GCK = glucocinasa. Consultar también las pautas sobre diabetes monogénica de la ISPAD 2022.

Utilizando el abordaje etiológico de la clasificación de los tipos de diabetes en los jóvenes en virtud del marco de la ADA de 1997, la mayoría de los jóvenes del estudio SEARCH sobre diabetes en los jóvenes, llevado a cabo en EE. UU., fueron clasificados ya sea en la categoría autoinmune más sensibilidad a la insulina (54.5 %) o no autoinmune más resistencia a la insulina (15.9 %), lo que coincide con las descripciones tradicionales de DT1 o DT2.²⁴ Los demás grupos presentaron casos de obesidad superpuesta con DT1 (autoinmune más resistencia a la insulina, 19.5 %) o formas atípicas de diabetes (no autoinmune más sensibilidad a la insulina, 10.01 %), lo que requiere de caracterizaciones más profundas, entre las que se incluyen pruebas genéticas para la detección de defectos monogénicos específicos.²⁵ Como la prevalencia de la obesidad infantil sigue aumentando entre la población general y entre los jóvenes con diabetes, hay que tener muchísimo cuidado para diferenciar correctamente el tipo de diabetes en los casos de obesidad²⁶, en particular en cuanto a jóvenes con DT1 y diabetes sin anticuerpos que muestren signos clínicos de DT2 tales como obesidad y resistencia a la insulina.^{27,28}

Después de la instancia inicial de diagnóstico de la diabetes, la diferenciación entre tipo 1, tipo 2, monogénica y otras formas de diabetes tiene implicaciones importantes tanto para las decisiones del tratamiento como para los abordajes educativos. Todas las personas que tengan algún tipo de diabetes podrían necesitar o no un tratamiento con insulina en varias etapas de su enfermedad. El uso de la insulina en sí mismo no clasifica el tipo de diabetes. Los autoanticuerpos asociados con la diabetes son una herramienta de diagnóstico importante. La presencia de GAD, IA2, IAA o ZnT8 confirma el diagnóstico de DT1 en los niños.²⁸ Las mediciones de marcadores autoinmunes son útiles para confirmar la DT1 en las personas con un cuadro poco claro, especialmente en los adolescentes obesos.

Hay que tener en cuenta la posibilidad de otros tipos de diabetes en el niño que no tenga autoanticuerpos específicamente asociados con la diabetes y tenga:

- antecedentes familiares autosómicos dominantes de diabetes en tres generaciones, con aparición antes de los 35 años.
- diabetes diagnosticada en los primeros 12 meses de vida, en especial dentro de los primeros seis (DMN).
- hiperglucemia leve en ayunas (5.5 - 8.5 mmol/l [100 - 150 mg/dl]), es decir, GAA, en especial en jóvenes no obesos y asintomáticos.
- afecciones asociadas tales como sordera, atrofia óptica o características sindrómicas (enfermedad mitocondrial).
- antecedentes de exposición a fármacos que se sabe que son tóxicos para las células β (ciclosporina o tacrolimus)²⁹ o que causan resistencia a la insulina (glucocorticoides y algunos antidepresivos).^{30,31}

La DT2 y la diabetes monogénica se comentan más detalladamente en las pautas de la ISPAD correspondientes a dichas afecciones. Consulte el Capítulo 3 sobre diabetes tipo 2 en niños y adolescentes y el Capítulo 4 sobre el diagnóstico y el manejo de la diabetes monogénica en niños y adolescentes de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022. Sin embargo, independientemente del tipo de diabetes, el niño que tenga un cuadro de hiperglucemia grave, cetonemia y trastornos metabólicos necesitará, en principio, tratamiento con insulina para revertir las anomalías metabólicas.

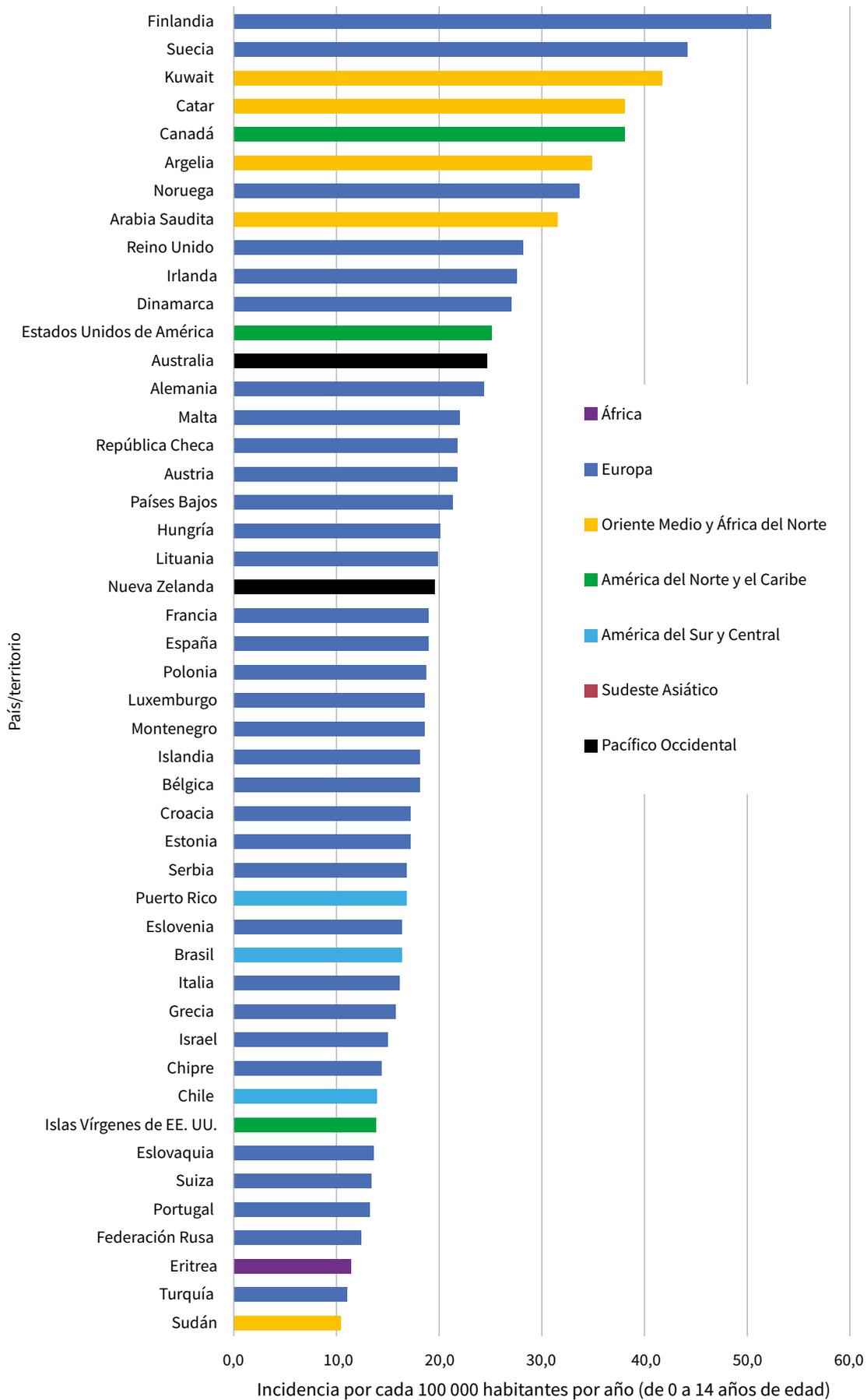
Algunas formas, incluidas las formas de diabetes inducidas por fármacos, hormonas o toxinas específicas, rara vez se observan en las personas jóvenes. Pueden aparecer formas atípicas de diabetes en los niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes, incluida la diabetes atípica con tendencia a la cetosis, la diabetes relacionada con la desnutrición y la enfermedad pancreática fibrocalculosa.^{32,33}

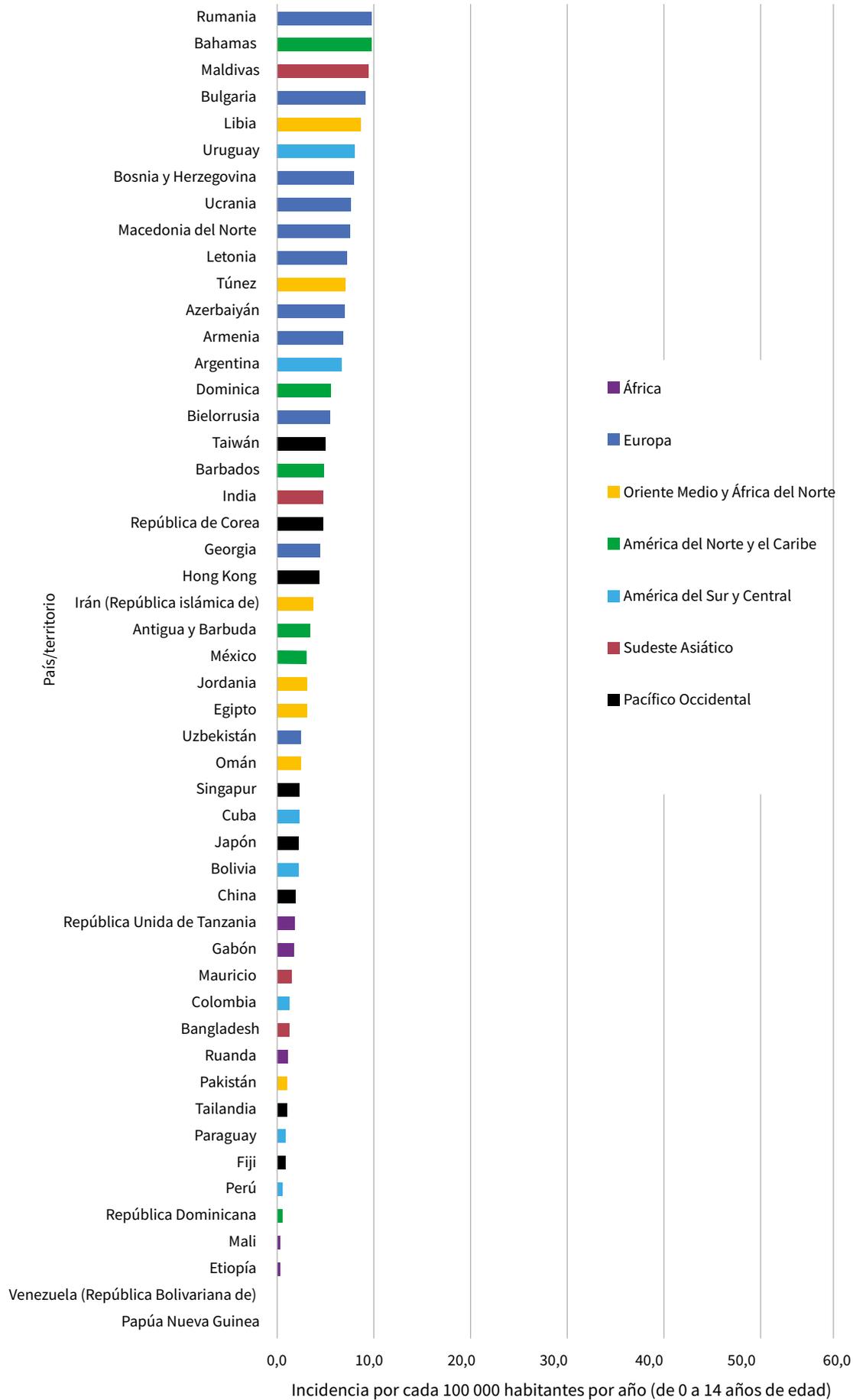
10. PATOGENIA DE LA DT1

La DT1 se caracteriza por la destrucción crónica de origen inmunitario de células β pancreáticas que lleva a una insuficiencia insulínica parcial o, en la mayoría de los casos, absoluta. En la mayoría de los casos, la destrucción crónica de origen inmunitario de las células β ocurre a un ritmo variable y resulta influida por distintos factores, dentro de los que se incluyen los genes, la edad y el origen étnico.^{34,35} El conocimiento nuevo de respecto a los jóvenes en riesgo de desarrollar DT1 sugiere que la enfermedad incipiente es una continuidad que evoluciona a través de etapas típicamente identificables antes de la aparición de los síntomas clínicos.¹⁴ Los jóvenes pasan por tres estadios a ritmos diferentes: el estadio 1, que puede durar desde meses hasta muchos años, se caracteriza por la presencia de autoinmunidad de las células β con normoglucemia y ausencia de síntomas clínicos, el estadio 2 evoluciona a una disglucemia pero se mantiene asintomática, y el estadio 3 se define como el inicio de la enfermedad sintomática.¹⁴ Las fases de la diabetes se comentan en el Capítulo 2 sobre estadios de la diabetes tipo 1 en niños y adolescentes de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022.

La etiología de la DT1 es multifactorial. No obstante, los roles

Figura 1. Incidencia publicada de la diabetes tipo 1, estandarizada por edad, en niños de 0 a 14 años.





específicos de la susceptibilidad genética, los factores ambientales, el sistema inmunitario y las células β en los procesos patógenos subyacentes de la DT1 todavía no están claros.

El riesgo global de la población general de padecer DT1 es de 0.4 %. Los parientes de las personas con DT1 tienen un riesgo más alto. En el caso de hermanos, el riesgo durante toda la vida es de entre 6 y 7 %, para los hijos de una madre con DT1 es de entre 1.3 y 4 % y para hijos de un padre con DT1 es de entre 6 y 9 %.^{36,37} Si bien el riesgo de DT1 en hermanos mellizos es similar al de los demás hermanos, supera el 70 % en hermanos gemelos con seguimiento a largo plazo.^{38,39} Una evidencia adicional de la contribución de los factores genéticos a la etiología de la DT1 es la incidencia poco frecuente de diabetes autoinmune asociada con mutaciones que afectan a genes clave en la regulación de la función inmunitaria. Un ejemplo de esto es el síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (SPA1), causado por mutaciones en el gen regulador autoinmune (AIRE), que es fundamental para la determinación de la autotolerancia inmunitaria.^{40,41}

Hay estudios efectuados predominantemente en poblaciones con ascendencia europea que han demostrado que la susceptibilidad a la DT1 es determinada por varios genes. La región HLA del cromosoma 6p21 constituye aproximadamente entre el 30 y el 50 % de la agregación hereditaria de la DT1, y su vínculo con la DT1 se conoce desde hace más de 40 años.^{42,43} La asociación más fuerte es con HLA DR y DQ. Los HLA DR y DQ son receptores de la superficie celular que presentan antígenos contra los linfocitos T. Tanto DR como DQ son heterodímeros alfa y beta. La cadena alfa de DR está codificada por el locus DRA y la cadena beta de DR está codificada por los locus DRB. De manera similar, los locus DQA1 y DQB1 codifican las cadenas alfa y beta de la molécula de DQ respectivamente. Los locus DR y DQ están sumamente vinculados entre sí y, en menor grado, a otros locus HLA.^{44,45}

Los haplotipos de mayor riesgo son DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 y DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02 (que también se expresan como DR3/DR4 o DQ2/DQ8 empleando la antigua denominación serológica). En personas heterocigotas respecto a los dos haplotipos de HLA de riesgo más alto (DR3/4), el cociente de posibilidades para el desarrollo de anticuerpos contra islotes y DT1 es de 3045; no obstante, menos del 10 % de quienes tienen genes susceptibles a la diabetes conferida por HLA acaban teniendo la enfermedad clínica.⁴⁶ Como la combinación de alelos HLA de mayor riesgo es relativamente poco frecuente en las poblaciones europeas (<5 %), la mayoría de los casos de DT1 están asociados con otras combinaciones de estos alelos que confieren un riesgo más moderado pero, en total, son más comunes que $\frac{3}{4}$.⁴⁷ Por ejemplo, los alelos DRB3, DRB4 y DRB5 modifican el riesgo conferido por DRB1.⁴⁸ Si bien la intensidad de la asociación es más baja que con los HDLA DR y DQ, HLA-DPB1 y DPA1 también están asociados con la DT1.⁴⁹

El resto del riesgo genético de DT1 se puede atribuir a los demás genes o locus no HLA identificados que aportan efectos menores al riesgo de enfermedad. Los Estudios de asociación de genoma completo (*Genome-wide association studies*, GWAS) han identificado más de 60 locus de riesgo.⁴⁴ De estos, la mayor contribución genética no HLA proviene del gen de la insulina (*INS*) en el cromosoma 11p15,^{50,51} la proteína tirosina fosfatasa no receptora de tipo 22 (*PTPN22*), en el

cromosoma 1p13,⁵² la proteína adjunta a los linfocitos T citotóxicos (*CTLA-4*),⁵³ que es un regulador negativo de linfocitos T citotóxicos, y los genes *IL2RA*,⁵⁴ todos los cuales están involucrados o contribuyen a la regulación inmunitaria en varias poblaciones de células inmunitarias o en las células β pancreáticas.

Se ha demostrado que hay otros genes no involucrados directamente en la función inmunitaria que posiblemente contribuyan a la diabetogénesis en un subgrupo de personas con autoinmunidad contra islotes. Las variantes genéticas en el locus del factor de transcripción 7 like-2 (*TCF7L2*) son el factor genético más fuerte en la DT2.⁵⁵ Si bien este locus no está asociado en general con la DT1, las personas con DT1 y autoinmunidad más leve, según lo sugiere la expresión de un autoanticuerpo único contra islotes o la ausencia de tipos de HLA de alto riesgo, tienen más probabilidades de ser portadoras de la variante genética *TCF7L2* asociada con la DT2 en comparación con las personas con DT1 y autoinmunidad más fuerte.⁵⁶

Uno de los desafíos actuales es cómo integrar la abundancia de conocimiento sobre la genética de la DT1 y aplicarla de manera relevante para el diagnóstico y la evaluación de riesgos. Hay trabajos recientes que estudiaron los puntajes de riesgo genético de la DT1 para distinguir a las personas con DT1 de las que tienen otras formas de diabetes^{57,58}; entre ellos se encuentran el estudio DAISY,^{59,60,61} el estudio BABYDIAB^{62,63} y, más recientemente, el grupo Exeter desarrolló un puntaje genético de DT1 para identificar a personas entre adultos jóvenes con diabetes que se volvieron insulino dependientes⁶⁴ y diferenciar la DT1 de la diabetes monogénica.⁶⁵ Este puntaje se desarrolló estudiando a participantes del Consorcio de control de casos de Wellcome Trust (n=3887), que permitía diferenciarla de la DT2. Este puntaje se validó en la Cohorte del Suroeste de Inglaterra, donde predijo la deficiencia de insulina en un grupo de adultos diabéticos de entre 20 y 40 años de edad (n=223, excluyendo casos de diabetes monogénica y secundaria). Un puntaje de riesgo genético de DT1 desarrollado más recientemente (*GRS2*)⁶⁶ ha demostrado una mejor predicción de la diabetes tipo 166,⁶⁷ y también una mejor diferenciación de los tipos de diabetes tipo 1 y tipo 2 en jóvenes estadounidenses que se autoidentificaron como negros o hispanos.⁶⁸ A medida que surgen más datos sobre la asociación genética de las personas con ascendencia no europea,⁶⁹ hay una pregunta pendiente respecto a si los puntajes específicos para cada ascendencia o los puntajes combinados entre ascendencias con posibles umbrales de puntaje ajustables por ascendencia son el método ideal para agrupar el riesgo genético para las aplicaciones clínicas.

Los desencadenantes ambientales (infecciosos, nutricionales, obesidad, cambios en el microbioma, químicos) que se creen asociados con la DT1 y la destrucción de células β pancreáticas siguen sin conocerse en su mayoría, pero el proceso de la destrucción de las células β suele empezar de meses a años antes de la manifestación de los síntomas clínicos.^{70,71,72,73,74,75,76} La infección por enterovirus durante el embarazo, la infancia y la edad adulta se ha asociado con el desarrollo de autoinmunidad contra islotes en muchas poblaciones,^{77,78} en particular cuando la infección ocurre durante la primera infancia,⁷⁹ y se ha detectado enterovirus en los islotes de personas con diabetes.^{80,81,82} Se ha vinculado el síndrome de rubéola congénita con el posterior desarrollo de DT1.⁸³ Hay escasez de datos

para respaldar el rol de otros virus, como el CMV, las paperas, la gripe común, el rotavirus y la gripe H1N1 en el desarrollo de DT1.⁷⁴

11. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES TIPO 1

La DT1 es la forma de diabetes más común en los niños y adolescentes; representa más del 90 % de los casos de diabetes infantil en la mayoría de los países occidentales. Pero también ocurren otros tipos de diabetes, incluyendo la DT2 y la diabetes monogénica.⁸⁴ En todo el mundo, la DT1 es además una de las enfermedades crónicas más comunes de la infancia. En 2021 se estimaba que había 108 300 niños y adolescentes menores de 15 años con diagnóstico reciente de diabetes tipo 1 y 651 700 niños y adolescentes que vivían con la enfermedad en el mundo entero.^{85,86}

Se sigue observando una variación geográfica importante en la incidencia de la DT1 infantil (Figura 1),^{85,86,87,88} que fluctúa entre 1.9 y 2.2 por cada 100 000 años-persona en China⁸⁹ y Japón,^{87,90} respectivamente, y 52.2 por cada 100 000 en Finlandia,⁹¹ donde se ha observado la incidencia más alta durante varias décadas.⁹² En particular, cuatro de los 10 países con mayor incidencia de DT1 infantil enumerados en la edición más reciente del Atlas de la Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes incluyen poblaciones no europeas: Kuwait, Catar, Arabia Saudita y Argelia.⁸⁶ Si bien se tienen en cuenta los patrones globales de la DT1 infantil, es importante destacar que, a pesar de las mejorías recientes de la disponibilidad de los datos de países de renta media y baja,^{93,94} la mayoría de los datos de incidencia de la DT1 a nivel global que están disponibles proviene de países muy desarrollados,⁸⁶ y es preciso evaluar la incidencia relativamente baja de la DT1 en países de renta media y baja en el contexto de sus índices más altos de mortalidad y más bajos de comprobación de casos.^{85,95}

Además de las grandes diferencias en la incidencia entre los países, también se ha observado una importante variación geográfica dentro de los países mismos.^{96,97,98,99,100} Los estudios en poblaciones heterogéneas han observado diferencias importantes en la incidencia por raza u origen étnico, lo que podría contribuir a la variación geográfica dentro de los países y entre países. Por ejemplo, en el estudio SEARCH de Estados Unidos se observó sistemáticamente una mayor incidencia de la DT1 en jóvenes blancos no hispanos en comparación con los jóvenes hispanos, negros e indígenas americanos menores de 20 años.^{101,102}

Sin embargo, un estudio de poblaciones genéticamente similares que vivían en países con distintos entornos concluyó que estas poblaciones tenían distintas tasas de incidencia de DT1 infantil^{96,103}, lo que sugiere que es más probable que la explicación de la variación geográfica sea una combinación de diferencias ambientales y genéticas. Se han reportado conclusiones contradictorias sobre la asociación entre una mayor incidencia de la DT1 infantil y las características ambientales, tales como el nivel de urbanización, la densidad de población, el estado socioeconómico de la población, la latitud más alta o la distancia respecto al ecuador.^{97,98,99,100,103} Todavía no se comprenden bien los factores subyacentes de las diferencias geográficas en la incidencia de la DT1 infantil.^{104,105}

En general, no hay una diferencia significativa en la incidencia de

la DT1 infantil por sexo,^{106,107,108} si bien se ha reportado una incidencia levemente superior en los varones en algunas poblaciones con incidencia de moderada a alta.^{93,109} No obstante, después de los 15 años de edad, hay una preponderancia de DT1 entre los varones.¹¹⁰

La incidencia de la DT1 infantil varía según la edad; en muchas poblaciones se reporta un pico de aparición en los niños de entre 10 y 14 años de edad.^{94,95,108,109} No obstante, en Finlandia, el pico de aparición es entre los 5 y los 9 años, y en algunos países se ha observado en años recientes que disminuye la edad del pico de incidencia.⁸⁵

A pesar de la amplia variación global en la incidencia de la DT1 que aparece en la infancia, se ha observado un aumento en las tendencias en la mayoría de las poblaciones: la incidencia aumenta, en promedio, entre 3 y 4 % por año.^{85,94,100,111} Sin embargo, más recientemente se reportó una ralentización de esta tendencia al alza y una meseta de la incidencia en varios países de incidencia moderada a alta, lo que incluye a Finlandia,⁹¹ Austria,¹¹² Alemania,¹¹³ Irlanda,¹⁰⁹ Australia,¹⁰⁸ Nueva Zelanda¹¹⁴ y Suecia.^{110,111} Curiosamente, se reportó un patrón sinusoidal con intervalos de entre 4 y 6 años entre los años de incidencia pico en algunos países europeos y en Australia,^{17,111,115,116} sin que haya explicación para este patrón no lineal. Cabe mencionar que el patrón cíclico de la incidencia que se observa en estos países se diferencia de la estacionalidad bien establecida de la incidencia de la DT1 infantil, habiéndose observado durante tiempo picos anuales de incidencia en los meses más fríos de otoño e invierno.^{109,117,118,119,120}

Un análisis más a fondo de las tendencias temporales de la incidencia de la DT1 infantil por sexo, grupo etario en el momento del diagnóstico y raza u origen étnico deja ver una complejidad adicional de la epidemiología cambiante de la DT1 infantil. En muchas poblaciones se ha observado una tendencia al alza similar tanto en los varones como en las niñas y en todos los grupos etarios.⁸⁵ No obstante, se reportó un mayor índice de aumento entre las niñas, en comparación con los varones, en Irlanda, en especial en la franja etaria de entre 10 y 14 años, en comparación con grupos de menor edad.¹⁰⁹ Tras los primeros informes a fines de los años 90 sobre la observación de un mayor índice de aumento entre los menores de 5 años,^{121,122} se ha reportado recientemente una tasa de incidencia en disminución en Finlandia,⁹¹ Austria¹¹² y Australia¹⁰⁸ para este grupo etario. Se ha sugerido que la tendencia a la baja de la incidencia entre niños de 0 a 4 años justifica la estabilización de la incidencia general de la DT1 que se observó en Finlandia⁹¹ y en Austria.¹¹² Es interesante mencionar que el estudio SEARCH de Estados Unidos, uno de los pocos estudios globales que examina las tendencias de las tasas de incidencia de la DT1 de aparición durante la juventud por raza u origen étnico, mostró recientemente que el índice de aumento es superior entre los jóvenes negros e hispanos en comparación con los jóvenes blancos no hispanos.¹⁰² También se observaron diferencias en la incidencia por origen étnico en Nueva Zelanda.¹¹⁴

La epidemiología de la DT1 infantil sigue cambiando y evolucionando, y se siguen observando diferencias notables entre los distintos países y grupos demográficos dentro de un mismo país. La recopilación sistemática y armonizada de datos sólidos y basados en la población es fundamental para el monitoreo continuo de los patrones y tendencias globales de la DT1 infantil.

Por ejemplo, los estudios epidemiológicos recientes que se

llevaron a cabo durante la pandemia de COVID-19 optimizaron el uso de métodos de recopilación de datos sólidos y bien consolidados y permitieron la emisión rápida de informes de cambios contemporáneos en la epidemiología de la DT1. Se ha reportado un aumento de la incidencia de la DT1 de aparición durante la infancia en simultáneo con la pandemia de COVID-19 en Alemania y EE. UU.,^{123,124,125} lo que ofrece nuevas perspectivas mecánicas de viabilidad biológica respecto a la etiología o la presentación clínica de la enfermedad.¹²⁶ Es posible que el aumento de la incidencia se deba a la enfermedad simultánea que precipitó el diagnóstico clínico de la DT1 más que a un cambio en el riesgo de desarrollar DT1, ya que esto suele tardar años.

Estos datos y análisis de tendencias y patrones de incidencia son fundamentales para elaborar la planificación de los servicios de salud y los modelos asistenciales locales de cada país y para dar recomendaciones contemporáneas y específicas de la población que ayuden a entender mejor los factores determinantes ambientales potencialmente modificables de la DT1 infantil y para usar como base en las iniciativas para reducir su incidencia. Recientemente se desarrolló un modelo nuevo, el Índice de Diabetes Tipo 1, sobre la base de los datos disponibles para estimar la prevalencia, la incidencia, la mortalidad asociada y la expectativa de vida de la DT1. Las predicciones para 2040, sobre la base de las conclusiones de 2021, incluyen un aumento de los casos prevalentes, de 8.4 millones de personas en todo el mundo a entre 13.5 millones y 17.4 millones de personas; y el mayor aumento relativo se dará en países de renta baja y media baja. Esta herramienta podría tener un rol fundamental para apoyar las decisiones sobre prestación de atención médica, defensa y las decisiones de financiación para la DT1.¹²⁷

Las investigaciones futuras de la epidemiología de los factores de los primeros años de vida y su asociación con la incidencia de la DT1 infantil¹²⁸ y la aplicación de nuevos métodos y tecnologías¹²⁹ proporcionarán nuevos conocimientos y complementarán la vigilancia continua de la incidencia de la DT1 infantil.

12. PATOGENIA DE LA DT2

La DT2 se caracteriza por una hiperglucemia causada por la resistencia a la insulina y una insuficiencia relativa en la secreción de insulina debido a una disfunción de las células β , ya sea por un defecto genético de nacimiento o adquirido por toxicidad de la glucosa, lipotoxicidad u otros mecanismos. La etiología incluye una contribución de componentes genéticos y fisiológicos, factores de estilo de vida como la ingesta desmedida de energía alimentaria, actividad física insuficiente y aumento del sedentarismo.⁴ La patogenia de la diabetes tipo 2 varía según las personas y es complicada por la heterogeneidad del grado de resistencia a la insulina y su deficiencia, por influencias genéticas y ambientales y por las comorbilidades, que incluyen la hipertensión, la hiperlipidemia y la obesidad.¹³⁰ La resistencia periférica a la insulina es una característica clave que ocurre al principio de la evolución de la enfermedad e inicialmente se compensa mediante un aumento de la secreción de insulina, lo que provoca hiperinsulinemia.¹³⁰ La hiperglucemia sostenida en el tiempo acaba por agotar las células β y

reducir la secreción de insulina (toxicidad de la glucosa). La diabetes tipo 2 en jóvenes suele tener, entre otras características clínicas, la resistencia a la insulina y características del síndrome metabólico que suelen estar presentes, incluyendo hipertensión, hiperlipidemia, acantosis nigricans, esteatosis hepática y síndrome de ovarios poliquísticos.¹³¹ Hay más detalles sobre la patogenia y el manejo en el Capítulo 3 sobre la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022.

13. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DT2

La DT2, que en algún momento era una enfermedad rara en los jóvenes, se está volviendo más común y representa una proporción significativa de los casos de diabetes que aparece en la juventud entre determinadas poblaciones de riesgo. La incidencia y prevalencia de la DT2 entre niños y adolescentes a nivel mundial varían sustancialmente entre países, categorías etarias y grupos étnicos.^{132,133,134,135,136,137} La incidencia y prevalencia de la DT2 son más altas entre jóvenes de una raza u origen étnico minoritario¹⁰² probablemente debido a varios factores, entre los que se incluyen la genética, las características metabólicas, las influencias culturales y ambientales y la calidad y el acceso a la atención médica.^{138,139}

14. DIABETES MONOGENICA

Una forma de diabetes hereditaria, leve, no cetósica, que se presenta durante la adolescencia o los primeros años de la edad adulta^{140,141} y originalmente se denominaba MODY, se reconoce ahora como un grupo de trastornos derivados de mutaciones genéticas heterocigotas de comportamiento dominante que son importantes para el desarrollo o el funcionamiento de las células β .^{141,142} Pese a la clásica descripción del MODY como un trastorno de aparición antes de los 25 años de edad, de herencia autosómica dominante y con diabetes mellitus no cetósica,^{142,143} está claro que hay una superposición considerable en las presentaciones de la DT1, la DT2 y la diabetes monogénica. Como resultado, la diabetes monogénica podría diagnosticarse y tratarse de manera incorrecta. La etiología, el diagnóstico y el manejo de la diabetes monogénica se describen detalladamente en el Capítulo 5 sobre el diagnóstico y el manejo de la diabetes monogénica en niños y adolescentes de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022.

15. DIABETES MELLITUS NEONATAL

Es excepcional que la DT1 aparezca antes del primer año de vida, y en particular antes de los primeros seis meses de edad.^{144,145} En los bebés muy pequeños, menores de 6 meses, es probable que más del 80 % de los casos tengan causa monogénica,¹⁴⁶ siendo las más comunes las mutaciones de células β y del canal de potasio. Una pequeña minoría de los casos de DMN se explica por raras

mutaciones genéticas en genes del sistema inmunitario, lo que incluye mutaciones en el factor de transcripción FOXP3 como parte del síndrome IPEX (inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligadas al cromosoma X).¹⁴⁷ Se indica hacer pruebas genéticas a los bebés diagnosticados antes de los 6 meses de edad, y es probable que se pueda encontrar la causa y modificar el tratamiento.^{147,148,149,150} Hay más detalles sobre la base genética de la DMN en el Capítulo 5 sobre el diagnóstico y el manejo de la diabetes monogénica en niños y adolescentes de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022.]

16. DIABETES MITOCONDRIAL

La diabetes mitocondrial suele asociarse con sordera neurosensible y se caracteriza por una insuficiencia progresiva no autoinmune de las células β .^{151,152} La transmisión de ADN mitocondrial mutado (ADNmt) maternal puede derivar en una diabetes heredada por vía materna. La mutación más común ocurre en la posición 3243 del gen de leucina del ARNt, lo que lleva a una transición de A a G.^{153,154} La diabetes mitocondrial puede presentarse con fenotipos variables, que varían desde una aparición aguda con o sin CAD hasta un comienzo gradual similar al de la DT2. La enfermedad se presenta típicamente en adultos jóvenes, pero puede ocurrir en niños y adolescentes, quienes tienen una menor prevalencia de pérdida de audición en comparación con los adultos.¹⁵⁵

17. DIABETES RELACIONADA CON LA FIBROSIS QUÍSTICA

La diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ) es la comorbilidad más común asociada con la fibrosis quística (FQ). La fisiopatología de la DRFQ se origina principalmente en la insuficiencia de insulina, junto con insuficiencia de glucagón y una resistencia variable a la insulina (en particular durante la enfermedad aguda, como efecto secundario de infecciones y medicamentos tales como broncodilatadores y glucocorticoides). Entre otros factores que contribuyen se incluyen la necesidad de un consumo calórico alto, demoras en la evacuación gástrica, movilidad intestinal alterada y hepatopatía.¹⁵⁶ La FQ se asocia con un deterioro progresivo de la tolerancia a la glucosa a medida que las personas crecen, lo que incluye un nivel de glucemia indeterminado seguido de IPG y, por último, diabetes. La DRFQ se caracteriza por una glucemia en ayunas normal, pero con el tiempo se desarrolla una hiperglucemia en ayunas. La DRFQ suele presentarse durante la adolescencia y los primeros años de la edad adulta¹⁵⁷ pero podría ocurrir en cualquier edad. La presentación podría ser asintomática, insidiosa, estar asociada con un aumento de peso deficiente¹⁵⁸ o resultar precipitada por una resistencia a la insulina asociada con una infección o con el consumo de glucocorticoides. Las tasas de detección de DRFQ varían según las prácticas de evaluación.¹⁵⁹ La aparición de la DRFQ se define como la fecha en la que una persona con FQ presenta por primera vez todos los criterios de diagnóstico de diabetes, aunque la hiperglucemia ceda

posteriormente. La aparición de la DRFQ es un signo de mal pronóstico y se asocia con una mayor morbimortalidad reportada antes de la implementación de evaluaciones de rutina de la DRFQ y la aplicación precoz del tratamiento con insulina.¹⁶⁰ La DRFQ mal controlada interfiere con las respuestas inmunes a las infecciones y promueve el catabolismo de proteínas.^{159,161} La evaluación anual de la DRFQ debe empezar al menos a los 10 años de edad en todas las personas con FQ que no tengan DRFQ. La evaluación debe llevarse a cabo utilizando la TTOG de 75 g en 2 horas (1.75 g/kg).³ Puede encontrar una explicación más completa de la DRFQ en el Capítulo 5 sobre diabetes relacionada con la fibrosis quística en niños y adolescentes de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022.

18. HEMOCROMATOSIS Y DIABETES

La hemocromatosis es un trastorno hereditario o secundario causado por un almacenamiento excesivo de hierro que provoca daños en varios órganos.¹⁶² La hemocromatosis primaria es una enfermedad autosómica recesiva que se presenta con cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca, hipotiroidismo, diabetes e hipogonadismo. La hemocromatosis secundaria puede desarrollarse en las personas que han recibido muchas transfusiones de glóbulos rojos.¹⁶³ La diabetes asociada con hemocromatosis se debe principalmente a la pérdida de capacidad de secreción de insulina de las células β dañadas; la resistencia a la insulina tiene un rol secundario. No se ha caracterizado bien la prevalencia de la diabetes en esta población, por lo que probablemente se haya subestimado.¹⁶⁴

19. DIABETES INDUCIDA POR FÁRMACOS Y TOXINAS

Hay una serie de agentes farmacológicos que perjudican a la secreción de insulina (p. ej. propranolol), o la acción de la insulina (p. ej. glucocorticoides, agentes antipsicóticos), mientras que otros (p. ej. inhibidores de la calcineurina, pentamidina) pueden causar daño permanente en las células β .^{3,165,166,167}

En neurocirugía se suelen usar grandes dosis de dexametasona para evitar un edema cerebral. El estrés adicional de una cirugía podría aumentar la resistencia a la insulina inducida por los fármacos y causar una insuficiencia insulínica relativa, lo que es suficiente para provocar una diabetes transitoria. La hiperglucemia podría exacerbarse si se administraran grandes volúmenes de dextrosa intravenosa para el manejo de la diabetes insípida. El método ideal para controlar la hiperglucemia, que suele ser transitoria, es una infusión intravenosa de insulina. En oncología, los protocolos que emplean L-asparaginasa, glucocorticoides de dosis alta, ciclosporina o tacrolimus (FK506) podrían estar asociados con una diabetes secundaria o transitoria. La L-asparaginasa suele provocar una forma de diabetes que se puede revertir.¹⁶⁸ El tacrolimus y la ciclosporina podrían causar una forma de diabetes más permanente, posiblemente por la destrucción de las células de los islotes.¹⁶⁹ A menudo la diabetes es cíclica y está asociada con ciclos de quimioterapia, en especial si

se asocia con grandes dosis de glucocorticoides. Los inhibidores del punto de control inmunitario pueden causar una forma especial de diabetes autoinmune que se caracteriza por una rápida pérdida de la función de las células β .¹⁷⁰ Luego de un trasplante de órganos, la diabetes aparece más frecuentemente con el uso de altas dosis de glucocorticoides y tacrolimus; el riesgo aumenta en las personas con obesidad preexistente.^{171,172,173} La diabetes también puede ser inducida por el consumo de antipsicóticos atípicos, dentro de los que se incluyen la olanzapina, la risperidona, la quetiapina y la ziprasidona, lo que a su vez podría estar vinculado al aumento de peso. En los niños y adolescentes, el uso de antipsicóticos se asoció con un aumento más que triple del riesgo de padecer diabetes autoinmune, y el riesgo fue significativamente más alto con dosis acumulativas en aumento.¹⁷⁴ Entre los jóvenes canadienses con diabetes inducida por medicamentos, se observaron con menos frecuencia factores de riesgo de DT2 (antecedentes familiares de la enfermedad, obesidad, origen étnico no caucásico, acantosis pigmentaria) que entre los demás jóvenes con DT2.¹⁷⁵

infancia, y hay marcadores disponibles para que esta tarea resulte más fácil. En los últimos años se han llevado a cabo investigaciones en todo el mundo que combinan características genéticas, clínicas y fisiopatológicas para definir mejor a los distintos tipos de diabetes en la infancia, y eso nos está acercando al objetivo de optimizar abordajes de tratamiento personalizados. El desafío para los próximos años es asegurarse de que estos adelantos lleguen a los jóvenes de todo el mundo.

20. HIPERGLUCEMIA POR ESTRÉS

La hiperglucemia que ocurre como respuesta al estrés es transitoria en las personas que no tienen diabetes diagnosticada. Se ha reportado hiperglucemia por estrés en hasta un 5 % de los niños que llegan a un servicio de urgencias, asociada con una enfermedad aguda o septicemia, lesiones traumáticas, convulsiones febriles, quemaduras y temperatura corporal elevada (más de 39 °C).^{176,177,178,179}

No obstante, la incidencia de la hiperglucemia grave (≥ 16.7 mmol/l o 300 mg/dl) fue de menos del 1 % y casi dos tercios de las personas recibieron intervenciones que influyeron sobre el metabolismo de la glucosa antes de la evaluación, lo que sugiere que la etiología podría ser iatrogénica, al menos en parte.¹⁸⁰

La incidencia reportada de la evolución a diabetes manifiesta varía entre 0 % y 32 %.^{181,182,183,184,185,186,187} Los niños con hiperglucemia accidental sin una enfermedad grave simultánea tuvieron más probabilidades de desarrollar diabetes que los que tenían una enfermedad grave.¹⁸⁸ Tal como sería de esperar, las pruebas de detección de autoanticuerpos asociados con la diabetes tienen un alto valor predictivo positivo y negativo respecto al desarrollo de DT1 en los niños con hiperglucemia por estrés.¹⁸⁵ En los niños que sufren quemaduras graves, la resistencia a la insulina podría persistir durante hasta tres años.¹⁷⁸

21. CONCLUSIÓN

La diabetes en los jóvenes es un trastorno heterogéneo cuya presentación clínica y evolución pueden variar considerablemente. La clasificación es importante para determinar el tratamiento, pero en algunas personas las características clínicas superpuestas no permiten definir el tipo de diabetes en el momento del diagnóstico. Se ha avanzado en la comprensión de la fisiopatología y de las características genéticas de los distintos tipos de diabetes en la

Referencias:

- Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C et al. Chapter 1: Definition, epidemiology, diagnosis and classification of Diabetes in Children and Adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2018; 19 (Suppl. 27):7–19.
- World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva, Switzerland; 2006.
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (suppl 1):S17-38.
- Arslanian S, Bacha F, Grey M et al. Evaluation and management of youth-onset type 2 diabetes: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018; 41(12):2648-2668.
- Dabelea D, Sauder K, Jensen E et al. Twenty years of pediatric diabetes surveillance: what do we know and why it matters. *Ann NY Acad Sci*. 2021; 1495(1):99-120.
- Tosur M, Philipson LH. Precision diabetes: Lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). *J Diabetes Investig*. 2022; Epub ahead of print.
- Todd JN, Kleinberger JW, Zhang H et al. Monogenic diabetes in Youth with presumed type 2 diabetes: Results from the Progress in Diabetes Genetics in Youth (ProDiGY) Collaboration. *Diabetes Care*. 2021; 44(10):2312–9.
- Klein KR, Walker CP, McFerren AL et al. Carbohydrate intake prior to oral glucose tolerance testing. *J Endocr Soc*. 2021; 29;5(5):bvab049.
- Helminen O, Aspholm S, Pokka T et al. HbA1c predicts time to diagnosis of type 1 diabetes in children at risk. *Diabetes*. 2015;64(5): 1719-1727.
- Ludvigsson J, Cuthbertson D, Becker DJ et al. Increasing plasma glucose before the development of type 1 diabetes—the TRIGR study. *Pediatric Diabetes*. 2021; 22(7):974-981.
- Vehik K, Boulware D, Killian M et al. Rising hemoglobin A1c in the nondiabetic range predicts progression of type 1 diabetes as well as oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*. 2022; 45(10):2342-2349.
- Hagman E, Reinehr T, Kowalski J, et al. Impaired fasting glucose prevalence in two nationwide cohorts of obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38(1):40-5.
- Libman I, Barinas-Mitchell E, Bartucci A et al. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in overweight children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(11):4231-7.
- Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015; 38(10): 1964-74.
- Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*. 1979; 28(12):1039-57.
- WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. World Health Organ Tech Rep Ser. 1980; 646:1-80.
- Libman I, Pietropaolo M, Arslanian S et al Changing prevalence of overweight in children and adolescent with insulin treated diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(10): 2871-5.
- Kapellen TM, Gausche R, Dost A, et al. Children and adolescents with type 1 diabetes in Germany are more overweight than healthy controls: results comparing DPV database and CrescNet database. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(3–4):209-214. 22.
- Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2008; 121(5):e1258-e1266. 23.
- Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014; 133(4):e938-e945.
- Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. 2012; 55(10):2631-2635.
- Irgens HU, Molnes J, Johansson BB, et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia*. 2013; 56(7):1512-1519.
- Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for diabetes in youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(10): 4055-4062.
- Dabelea D, Pihoker C, Talton JW, et al. Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2011; 34(7):1628-1633.
- Oram RA, Patel K, Hill A, et al. A type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diabetes Care*. 2016; 39(3):337-344.
- Mottalib A, Kasetty M, Mar JY, et al. Weight management in patients with type 1 diabetes and obesity. *Curr Diab Rep*. 2017; 17(10):92.
- Libman I, Pietropaolo M, Arslanian S, et al. Evidence for heterogeneous pathogenesis of insulin-treated diabetes in black and white children. *Diabetes Care* 2003; 26(10): 2876-82.
- Genuth S, Palmer J, Nathan DM. Classification and diagnosis of diabetes. In: *Diabetes in America*, 3rd edition. National Institutes of Health. 2018.
- Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation*. 1999; 68(3):396-402.
- Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci*. 1999; 96(5):513-523.
- Ferris HA, Kahn CR. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. *J Clin Invest*. 2012; 122 (11):3854-3857
- Gill GV, Mbanya JC, Ramaiya KL, et al. A sub-Saharan African perspective of diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52(1):8-16.
- Barman KK, Premalatha G, Mohan V. Tropical chronic pancreatitis. *Postgrad Med J*. 2003; 79(937):606-615.
- Leete P, Mallone R, Richardson SJ et al. The effect of age on the progression and severity of type 1 diabetes: Potential effects on disease mechanisms. *Curr Diab Rep*. 2018; 18(11):115.
- Oram RA, Redondo MJ. New insights on the genetics of type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019; 26(4): 181-7.
- Mrena S, Virtanen SM, Laippala P, et al. Models for predicting type 1 diabetes in siblings of affected children. *Diabetes Care*. 2006; 29:662–7.
- Dorman JS, Steenkiste AR, O’Leary LA, et al. Type 1 diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the tip of an autoimmune iceberg? *Pediatric Diabetes*. 2000; 1:17–22.
- Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, et al. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med*. 2008; 359:2849–50.
- Redondo MJ, Rewers M, Yu L, et al. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. *BMJ* 1999; 318:698–702.
- Nagamine K, Peterson P, Scott HS, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nature Genetics*. 1997; 17:393–8.
- Finnish-German AC. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nature genetics*. 1997; 17:399–403.
- Noble JA, Valdes AM, Cook M, et al. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet*. 1996; 59(5):1134-1148.
- Cudworth AG, Woodrow JC. Letter: HL-A antigens and diabetes mellitus. *Lancet*. 1974; 2:1153.
- Redondo M, Steck A, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19(3): 346-53.
- Erlach H, Valdes AM, Noble J, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*. 2008; 57(4):1084-1092.
- Knip M. Pathogenesis of type 1 diabetes: implications for incidence trends. *Horm Res Paediatr*. 2011; 76(suppl 1):57-64.
- Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol*. 1985; 14(1): 32-8.
- Zhao LP, Alshiekh S, Zhao M, et al. Next-Generation Sequencing Reveals That HLA-DRB3, -DRB4, and -DRB5 May Be Associated With Islet Autoantibodies and Risk for Childhood Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016; 65:710–8.
- Noble JA, Valdes AM, Thomson G, et al. The HLA class II locus DPB1 can influence susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes*. 2000; 49:121–5.
- Vafiadis P, Bennett ST, Todd JA, et al. Insulin expression in human thymus is modulated by INS VNTR alleles at the IDDM2 locus. *Nature Genetics*. 1997; 15:289–92.
- Pugliese A, Zeller M, Fernandez A, et al. The insulin gene is transcribed in

- the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS VNTR-IDD2 susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nature Genetics*. 1997; 15:293–7
52. Onengut-Gumuscu S, Ewens KG, Spielman RS, et al. A functional polymorphism (1858C/T) in the PTPN22 gene is linked and associated with type 1 diabetes in multiplex families. *Genes and immunity*. 2004;5: 678–80.
 53. Nistico L, Buzzetti R, Pritchard LE, et al. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. Belgian Diabetes Registry. *Human Molecular Genetics*. 1996; 5: 1075–80.
 54. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nature Genetics*. 2007; 39:857–64.
 55. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics*. 2006; 38:320–3.
 56. Redondo MJ, Muniz J, Rodriguez LM, et al. Association of TCF7L2 variation with single islet autoantibody expression in children with type 1 diabetes. *BMJ open diabetes research & care*. 2014; 2:e000008.
 57. Patel KA, Oram RA, Flanagan SE, et al. Type 1 diabetes genetic risk score: a novel tool to discriminate monogenic and type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65(7):2094–2099.
 58. Sharp S, Rich S, Wood A, et al. Development and standardization of an improved type 1 diabetes genetic risk score for use in newborn screening and incident diagnosis. *Diabetes Care* 2019; 42(2): 200–207.
 59. Norris JM, Beaty B, Klingensmith G, Yu L, Hoffman M, Chase HP, et al. Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta-cell autoimmunity. Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) *JAMA*. 1996; 276:609–14.
 60. Steck AK, Dong F, Wong R, et al. Improving prediction of type 1 diabetes by testing non-HLA genetic variants in addition to HLA markers. *Pediatric Diabetes*. 2014; 15:355–62.
 61. Frohnert BI, Laimighofer M, Krumsiek J, et al. Prediction of type 1 diabetes using a genetic risk model in the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Pediatric Diabetes*. 2018; 19(2): 277–283.
 62. Winkler C, Krumsiek J, Lempainen J, et al. A strategy for combining minor genetic susceptibility genes to improve prediction of disease in type 1 diabetes. *Genes and Immunity*. 2012; 13:549–55.
 63. Winkler C, Krumsiek J, Buettner F, et al. Feature ranking of type 1 diabetes susceptibility genes improves prediction of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014; 57:2521–9.
 64. Oram RA, Patel K, Hill A, Shields B, McDonald TJ, Jones A, et al. A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Can Aid Discrimination Between Type 1 and Type 2 Diabetes in Young Adults. *Diabetes Care*. 2016; 39:337–44.
 65. Patel KA, Oram RA, Flanagan SE, et al. Type 1 Diabetes Genetic Risk Score: A Novel Tool to Discriminate Monogenic and Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016; 65:2094–9.
 66. Sharp SA, Rich SS, Wood AR, et al. Development and standardization of an improved type 1 diabetes genetic risk score for use in newborn screening and incident diagnosis. *Diabetes Care* 2019; 42(2): 200–07.
 67. Ferrat L, Vehik K, Sharp S, et al. A combined risk score enhances prediction of type 1 diabetes among susceptible children. *Nat Med* 2020; 26(8): 1247–55.
 68. Oram R, Sharp S, Pihoker C, et al. Utility of diabetes type-specific genetic risk scores for the classification of diabetes type among multiethnic youth. *Diabetes Care* 45(5): 1124–31.
 69. Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Robertson CC, et al. Type 1 diabetes risk in African-Ancestry participants and utility of an ancestry-specific genetic risk score. *Diabetes Care* 2019; 42(3): 406–15.
 70. Rewers M, Hyoty H, Lernmark A, et al. The environmental determinants of diabetes in the Young (TEDDY) Study: 2018 update. *Curr Diab Rep* 2018; 18(12): 136.
 71. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes*. 1996; 45(7):926–933.
 72. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013;309(23): 2473–2479.
 73. Craig M, Wook Kim K, Isaacs SR et al. Early-life factors contributing to type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2019; 62(10): 1823–34.
 74. Rewers M, Stene LC, Norris JM. Risk factors for type 1 diabetes. In: *Diabetes in America*. 3rd Edition, Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018. Chapter 11.
 75. March C, Becker D, Libman I. Nutrition and obesity in the pathogenesis of youth-onset type 1 diabetes and its complications. *Frontiers in Endocrinology*. March 2021; 12: 622901.
 76. Siljander H, Honkanen J, Knip M. Microbiome and type 1 diabetes. *EBioMedicine*. Aug 2019; 46:512–521.
 77. Yeung G, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus – a systematic review of molecular studies. *BMJ*. 2011; 342:d35.
 78. Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O, et al. Coxsackievirus B1 is associated with induction of beta-cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014; 63(2):446–455.
 79. Mustonen N, Siljander H, Peet A, et al. Early childhood infections precede development of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes in children with HLA-conferred disease risk. *Pediatric Diabetes*. 2018; 19(2):293–299.
 80. Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52(6):1143–1151.
 81. Dotta F, Censini S, van Halteren AG, et al. Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104(12):5115–5120.
 82. Richardson SJ, Leete P, Bone AJ, et al. Expression of the enteroviral capsid protein VP1 in the islet cells of patients with type 1 diabetes is associated with induction of protein kinase R and downregulation of Mcl-1. *Diabetologia*. 2013; 56(1):185–193.
 83. Gale EA. Congenital rubella: citation virus or viral cause of type 1 diabetes? *Diabetologia*. 2008; 51(9):1559–1566.
 84. Shah AS, Nadeau KJ. The changing face of paediatric diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(4):683–91.
 85. Ogle GD, James S, Dabelea D, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10(th) Edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021:109083.
 86. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas 10th Edition*. Available at www.diabetesatlas.org Accessed 14 Jan 2022. 2021.
 87. Diabetes Epidemiology Research International Group. Geographic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*. 1988; 37:1113–19.
 88. Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia*. 2001;44 Suppl 3:B75–80.
 89. Weng J, Zhou Z, Guo L, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010–13: population-based study. *BMJ*. 2018; 360:j5295.
 90. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiales (DiaMond) Project Group. Diabetes Care*. 2000; 23(10): 1516–26.
 91. Parviainen A, But A, Siljander H, Knip M, Register TFPD. Decreased Incidence of Type 1 Diabetes in Young Finnish Children. *Diabetes Care*. 2020;43(12):2953–8.
 92. Knip M. Type 1 diabetes in Finland: past, present, and future. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021; 9(5):259–260.
 93. Ahmadov GA, Govender D, Atkinson MA, et al. Epidemiology of childhood-onset type 1 diabetes in Azerbaijan: Incidence, clinical features, biochemistry, and HLA-DRB1 status. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 144:252–9.
 94. Tuomilehto J, Ogle GD, Lund-Blix NA, et al. Update on Worldwide Trends in Occurrence of Childhood Type 1 Diabetes in 2020. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2020;17(Suppl 1):198–209.
 95. Jasem D, Majaliwa ES, Ramaiya K, et al. Incidence, prevalence and clinical manifestations at onset of juvenile diabetes in Tanzania. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 156:107817.
 96. Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A, et al. A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. *Annals of Medicine*. 2005; 37(1):67–72.
 97. Skrivarhaug T, Stene L, Drivvoll A, et al. Incidence of type 1 diabetes in Norway among children aged 0–14 years between 1989 and 2012: has the incidence stopped rising? Results from the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia*. 2014; 57(1):57–62.

98. Szałecki M, Wysocka-Mincewicz M, Ramotowska A, et al. Epidemiology of type 1 diabetes in Polish children: A multicentre cohort study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018; 34(2): e2962.
99. Castillo-Reinado K, Maier W, Holle R, et al. Associations of area deprivation and urban/rural traits with the incidence of type 1 diabetes: analysis at the municipality level in North Rhine-Westphalia, Germany. *Diabet Med.* 2020; 37(12):2089-97.
100. Willis J, Cunningham-Tisdall C, Griffin C, et al. Type 1 Diabetes diagnosed before age 15 years in Canterbury, New Zealand: A fifty-year record of increasing incidence. *Pediatr Diabetes.* 2022. 23(3):301-309.
101. Divers J, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, et al. Trends in Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Youths — Selected Counties and Indian Reservations, United States, 2002–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(161-165).
102. Lawrence JM, Divers J, Isom S, et al. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001–2017. *JAMA.* 2021; 326(8):717-27.
103. Samuelsson U, Westerberg L, Akesson K, et al. Geographical variation in the incidence of type 1 diabetes in the Nordic countries: A study within NordicDiabKids. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(2):259-65.
104. Xia Y, Xie Z, Huang G, et al. Incidence and trend of type 1 diabetes and the underlying environmental determinants. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019; 35(1): e3075.
105. Sheehan A, Freni Sterrantino A, Fecht D, et al. Childhood type 1 diabetes: an environment-wide association study across England. *Diabetologia.* 2020; 63(5): 964-976.
106. Gale EAM, Gillespie K. Diabetes and gender. *Diabetologia.* 2001; 44:3-15.
107. Forga L, Chueca MJ, Tamayo I, et al. Cyclical variation in the incidence of childhood-onset type 1 diabetes during 40 years in Navarra (Spain). *Pediatric Diabetes.* 2018;19(8):1416-21.
108. Haynes A, Bulsara MK, Bergman P, et al. Incidence of type 1 diabetes in 0 to 14 year olds in Australia from 2002 to 2017. *Pediatric Diabetes.* 2020;21(5):707-12.
109. McKenna A, O'Regan M, Ryder K, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in Ireland remains high but no longer rising. *Acta Paediatr.* 2021; 110(7):2142-8.
110. Wandell PE, Carlsson AC. Time trends and gender differences in incidence and prevalence of type 1 diabetes in Sweden. *Curr Diabetes Rev.* 2013; Jul 9(4): 342-9.
111. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25-year period 1989–2013: a multicenter prospective registration study. *Diabetologia.* 2019;62(3):408-17.
112. Rami-Merhar B, Hofer SE, Fröhlich-Reiterer E, et al. Time trends in incidence of diabetes mellitus in Austrian children and adolescents <15 years (1989–2017). *Pediatric Diabetes.* 2020;21(5):720-6.
113. Manuwald U, Schoffer O, Kugler J, et al. Trends in incidence and prevalence of type 1 diabetes between 1999 and 2019 based on the Childhood Diabetes Registry of Saxony, Germany. *PLoS One.* 2021;16(12):e0262171.
114. Flint SA, Gunn AJ, Hofman PL, et al. Evidence of a plateau in the incidence of type 1 diabetes in children 0-4 years of age from a regional pediatric diabetes center; Auckland, New Zealand: 1977–2019. *Pediatric Diabetes.* 2021 Sep;22(6):854-860.
115. Haynes A, Bulsara M, Bower C, et al. Regular peaks and troughs in the Australian incidence of childhood type 1 diabetes mellitus (2000–2011). *Diabetologia.* 2015; 58(11):2513-6.
116. McNally RJQ, Court S, James PW, et al. Cyclical Variation in Type 1 Childhood Diabetes. *Epidemiology.* 2010; 21(6):914.
117. Siemiątycki J, Colle E, Aubert D, et al. The distribution of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus by age, sex, secular trend, seasonality, time clusters, and space-time clusters: evidence from Montreal, 1971–1983. *American Journal of Epidemiology.* 1986; 124:545-60.
118. Karvonen M, Tuomilehto J, Virtala E, et al. Seasonality in the Clinical Onset of Insulin-dependent Diabetes Mellitus in Finnish Children. *American Journal of Epidemiology.* 1996; 143:167-76.
119. Szybowska A, Ramotowska A, Wysocka-Mincewicz M, et al. Seasonal Variation in Month of Diagnosis of Polish Children with Type 1 Diabetes - A Multicenter Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(05):331-5.
120. Gerasimidi Vazeou A, Kordonouri O, Witsch M, et al. Seasonality at the clinical onset of type 1 diabetes—Lessons from the SWEET database. *Pediatric Diabetes.* 2016; 17:32-7.
121. Gardner SG, Bingley PJ, Sawtell PA, Weeks S, Gale EA, the Bart's-Oxford Study Group. Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aged under 5 years in the Oxford region: time trend analysis. *British Medical Journal.* 1997; 315:713-7.
122. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, et al. Thirty Years of Prospective Nationwide Incidence of Childhood Type 1 Diabetes: The Accelerating Increase by Time Tends to Level Off in Sweden. *Diabetes.* 2011;60(2):577-81.
123. Kamrath C, Rosenbauer J, Eckert AJ, et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic in Germany: Results From the DPV Registry. *Diabetes Care.* 2022.
124. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, et al. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years - United States, March 1, 2020–June 28, 2021. Available at <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7102e2.htm> Accessed 14 Jan 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(2):59-65.
125. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, et al. New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care.* 2020; 43(11): e170-e1.
126. Accili D. Can COVID-19 cause diabetes? *Nature Metabolism.* 2021; 3(2):123-5.
127. Gregory G, Robinson T, Linklater S, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projections to 2040: a modelling study. *Lancet.* 2022; 10:741-60.
128. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(3):226-38.
129. Franks PW, Pomares-Millan H. Next-generation epidemiology: the role of high-resolution molecular phenotyping in diabetes research. *Diabetologia.* 2020;63(12):2521-32.
130. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014; 383(9922):1068-1083.
131. American Diabetes Association. Children and adolescents: Standards of Medical Care -2022. *Diabetes Care.* 2022; 45(Supplement 1): S208–S231.
132. Farsani SF, Van Der Aa M, Van Der Vorst M, et al. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches. *Diabetologia.* 2013;56(7):1471-1488
133. Haynes A., Kalic R., Cooper M., et al. Increasing incidence of type 2 diabetes in Indigenous and non-Indigenous children in Western Australia, 1990–2012. *Med J Aust.* 2016; 204: pp. 303.
134. Shulman R, Slater M, Khan S, et al.: Prevalence, incidence and outcomes of diabetes in Ontario First Nations children: a longitudinal population-based cohort study. *CMAJ Open.* 2020; 8: pp. E48-E55.
135. Candler T.P., Mahmoud O., Lynn R.M., et al. Continuing rise of Type 2 diabetes incidence in children and young people in the UK. *Diabet Med.* 2018; 35: pp. 737-744.
136. Wang J, Wu W, Dong G et al. Pediatric diabetes in China: Challenges and actions. *Pediatric Diabetes.* 2022; 23(5):545-50.
137. Baechle C, Stahl-Pehe A, Prinz N et al. Prevalence trends of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in North Rhine-Westphalia, the most populous federal state in Germany, 2002–2020. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 16: 190:109995.
138. Bacha F, Gungor N, Lee S, et al. Type 2 diabetes in youth: are there racial differences in β -cell responsiveness relative to insulin sensitivity? *Pediatric Diabetes.* 2012; 13:259–265.
139. Malik FS, Liese AD, REboussin BA et al. Prevalence and predictors of household food insecurity and supplemental nutrition assistance program use in youth and young adults with diabetes. The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care.* 2021;19: dc210790. doi: 10.2337/dc21-0790.
140. Tattersall R. Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. *Diabet Med.* 1998; 15(1):11-14.
141. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care.* 2011;34(8):1878-1884.
142. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med.* 2001; 345(13):971-980.
143. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes.* 1975; 24(1):44-53.

144. Edghill EL, Dix RJ, Flanagan SE, et al. HLA genotyping supports a nonautoimmune etiology in patients diagnosed with diabetes under the age of 6 months. *Diabetes*. 2006; 55(6):1895-1898.
145. Iafusco D, Stazi MA, Cotichini R, et al. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia*. 2002;45(6):798-804.
146. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet*. 2015; 386(9997): 957-63.
147. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Caswell R, et al. Clinical heterogeneity in patients with FOXP3 mutations presenting with permanent neonatal diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(1):111-116.
148. Rubio-Cabezas O, Flanagan SE, Damhuis A, Hattersley AT, Ellard S. KATP channel mutations in infants with permanent diabetes diagnosed after 6 months of life. *Pediatric Diabetes*. 2012;13(4):322-325.
149. Rubio-Cabezas O, Edghill EL, Argente J, Hattersley AT. Testing for monogenic diabetes among children and adolescents with antibody-negative clinically defined type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2009;26(10): 1070-1074.
150. Mohamadi A, Clark LM, Lipkin PH, Mahone EM, Wodka EL, Plotnick LP. Medical and developmental impact of transition from subcutaneous insulin to oral glyburide in a 15-yr-old boy with neonatal diabetes mellitus and intermediate DEND syndrome: extending the age of KCNJ11 mutation testing in neonatal DM. *Pediatr Diabetes*. 2010;11 (3):203-207.
151. Yang M, Xu L, Xu C et al. The mutations and clinical variability in maternally inherited diabetes and deafness: An analysis of 161 patients. *Front Endocrinol*. 2021; 12: 728043.
152. Laloï-Michelin M, Meas T, Ambonville C, et al. The clinical variability of maternally inherited diabetes and deafness is associated with the degree of heteroplasmy in blood leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8): 3025-3030.
153. Reardon W, Ross RJ, Sweeney MG, et al. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet*. 1992;340(8832): 1376-1379.
154. van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet*. 1992;1(5): 368-371.
155. Mazzaccara C, Iafusco D, Liguori R, et al. Mitochondrial diabetes in children: seek and you will find it. *PLoS One*. 2012;7(4): e34956.
156. Rana M, Munns CF, Selvadurai H, Donaghue KC, Craig ME. Cystic fibrosis-related diabetes in children-gaps in the evidence? *Nat Rev Endocrinol*. 2010; 6(7): 371-378.
157. Khare S, Desimone M, Kasim N et al. Cystic fibrosis-related diabetes: Prevalence, screening and diagnosis. *J Clin Transl Endocrinol*. 2021; 27:100290.
158. Hameed S, Morton JR, Jaffe A, et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care*. 2010;33(2): 221-226.
159. Waugh N, Royle P, Craigie I, et al. Screening for cystic fibrosis-related diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2012;16 (24):iii-iv:1-179.
160. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1626-1631.
161. Moran A, Milla C, Ducret R, Nair KS. Protein metabolism in clinically stable adult cystic fibrosis patients with abnormal glucose tolerance. *Diabetes*. 2001;50(6):1336-1343.
162. Fowler C. Hereditary hemochromatosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2008;20(2):191-201.
163. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassemia major. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007;5 (2):642-648.
164. Mitchell TC, McClain DA. Diabetes and hemochromatosis. *Curr Diab Rep*. 2014;14(5):488.
165. Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care*. 1991;14(suppl 4):39-47.
166. Galling B, Roldán A, Nielsen RE et al. Type 2 diabetes mellitus in youth exposed to antipsychotics. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73(3): 247-59.
167. Tosur M, Vlau-Colindres J, Astudillo M, Redondo MJ, Lyons SK. Medication-induced hyperglycemia: Pediatric Perspective. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020, 8 (1) e000801.
168. Pui CH, Burghen GA, Bowman WP, Aur RJ. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *J Pediatr*. 1981; 99(1): 46-50.
169. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation*. 1999; 68(3): 396-402.
170. Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2019; 36(9): 1075-1081.
171. Al Uzri A, Stablein DM, Cohn A. Posttransplant diabetes mellitus in pediatric renal transplant recipients: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation*. 2001;72(6):1020-1024.
172. Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, et al. Post-transplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation*. 2001;72(10):1655-1661.
173. First MR, Gerber DA, Hariharan S, et al. Post-transplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factors, and management. *Transplantation*. 2002;73(3):379-386.
174. Bobo WV, Cooper WO, Stein CM, et al. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiat*. 2013;70(10):1067-1075.
175. Amed S, Dean H, Sellers EA, et al. Risk factors for medication-induced diabetes and type 2 diabetes. *J Pediatr*. 2011;159(2):291-296.
176. Bhisitkul DM, Morrow AL, Vinik AI, et al. Prevalence of stress hyperglycemia among patients attending a pediatric emergency department. *J Pediatr*. 1994;124(4):547-551.
177. Fattoruso V, Gugnes R, Casertano A, et al. Non -diabetic hyperglycemia in the pediatric age: Why how and when to treat? *Curr Diab Rep*. 2018; 29: 18 (12): 140.
178. Gauglitz GG, Herndon DN, Kulp GA, Meyer WJ 3rd, Jeschke MG. Abnormal insulin sensitivity persists up to three years in pediatric patients post-burn. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(5): 1656-1664.
179. Saz EU, Ozen S, Simsek Goksen D, et al. Stress hyperglycemia in febrile children: relationship to prediabetes. *Minerva Endocrinol*. 2011; 36(2): 99-105.
180. Weiss SL, Alexander J, Agus MS. Extreme stress hyperglycemia during acute illness in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(9):626-632.
181. Herskowitz RD, Wolfsdorf JI, Ricker AT, et al. Transient hyperglycemia in childhood: identification of a subgroup with imminent diabetes mellitus. *Diabetes Res*. 1988; 9(4): 161-167.
182. Schatz DA, Kowa H, Winter WE et al. Natural history of incidental hyperglycemia and glycosuria of childhood. *J Pediatr*. 1989; 115(5 Pt 1): 676-680.
183. Vardi P, Shehade N, Etzioni A, et al. Stress hyperglycemia in childhood: a very high-risk group for the development of type 1 diabetes. *J Pediatr*. 1990; 117(1 Pt 1): 75-77.
184. Herskowitz-Dumont R, Wolfsdorf JI, et al. Distinction between transient hyperglycemia and early insulin- dependent diabetes mellitus in childhood: a prospective study of incidence and prognostic factors. *J Pediatr*. 1993; 123(3): 347-354.
185. Bhisitkul DM, Vinik AI, Morrow AL, et al. Prediabetic markers in children with stress hyperglycemia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996; 150 (9): 936-941.
186. Shehadeh N, On A, Kessel I, et al. Stress hyperglycemia and the risk for the development of type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1997; 10(3): 283-286.
187. Lorini R, Alibrandi A, Vitali L et al. Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia: A multicenter Italian study. *Diabetes Care*. 2001; 24(7): 1210-6.
188. Argyropoulos T, Korakas E, Gikas A et al. Stress hyperglycemia in children and adolescents as a prognostic indicator for the development of type 1 diabetes. *Front Pediatr*. 2021; 9:670976.