

## Orientações de Consenso da ISPAD de 2022 para a Prática Clínica

# Estágios da diabetes tipo 1 em crianças e adolescentes

OS ESTÁGIOS DA DIABETES TIPO 1 (DM1) FORNECEM UMA BASE COMUM PARA OS ESFORÇOS GLOBAIS NO SENTIDO DE PREVENIR A CAD E ATRASAR A PROGRESSÃO DA DOENÇA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: ORIENTAÇÃO DE CONSENSO DA ISPAD.

Rachel E J Besser\*<sup>1</sup> | Kirstine J Bell\*<sup>2</sup> | Jenny J Couper<sup>3,4</sup> | Anette-G Ziegler<sup>5</sup> |  
Diane K Wherrett<sup>6</sup> | Mikael Knip<sup>7</sup> | Cate Speake<sup>8</sup> | Kristina Casteels<sup>9,10</sup> |  
Kimberly A. Driscoll<sup>11,12</sup> | Laura Jacobsen<sup>12</sup> | Maria E Craig<sup>13-15</sup> | Michael J Haller<sup>12@</sup>

\* Contribuíram de igual modo para estas orientações como primeiros coautores.

@ Autora correspondente.

<sup>1</sup>Wellcome Centre for Human Genetics, NIHR Biomedical Research Centre, University of Oxford

<sup>2</sup>Charles Perkins Centre and Faculty Medicine and Health, University of Sydney, Australia

<sup>3</sup>Womens and Childrens Hospital, South Australia.

<sup>4</sup>Robinson Research Institute, University of Adelaide, Australia

<sup>5</sup>Institute of Diabetes Research, Helmholtz Zentrum München, and Forschergruppe Diabetes, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Germany

<sup>6</sup>Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Canada

<sup>7</sup>Children's Hospital, University of Helsinki, Finland

<sup>8</sup>Center for Interventional Immunology, Benaroya Research Institute at Virginia Mason, USA

<sup>9</sup>Department of Pediatrics, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

<sup>10</sup>Department of Development and Regeneration, KU Leuven, Leuven, Belgium

<sup>11</sup>Department of Clinical and Health Psychology, University of Florida, USA

<sup>12</sup>Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, University of Florida, USA

<sup>13</sup>The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia

<sup>14</sup>Discipline of Pediatrics and Child Health, University of Sydney, Australia

<sup>15</sup>School of Women's and Children's Health, University of New South Wales

**Conflitos de interesses:** Os autores declararam não terem conflitos de interesses.

## 1. INTRODUÇÃO

Estas orientações constituem uma atualização e substituem as orientações de consenso da ISPAD de 2018, referente aos estágios da diabetes tipo 1 (DM1). Neste documento, fornecemos um resumo de recomendações com base na evidência, para o rastreio de crianças quanto ao risco de iniciarem DM1, e discutimos potenciais

oportunidades para a condução de ensaios clínicos desenhados para atrasar a progressão para o estágio 3 da DM1, e preservar a função das células-beta em indivíduos no estágio 3 da doença. Voltamos a utilizar novamente as recomendações da *American Diabetes Association* para classificar a evidência de A a E. Reconhecemos que os países de baixa renda podem não ter a capacidade de oferecer um rastreio, já que existem outras prioridades .

## 2. O QUE HÁ DE NOVO

- A designação DM1 em estágio 1, 2, 3 e 4 está sendo usada em ensaios clínicos, na investigação, e em contexto regulamentar
- Os programas de rastreio da população em geral para determinação do risco de DM1 encontram-se em expansão
- As redes colaborativas na área da DM1 que estão testando intervenções que buscam atrasar a progressão da doença em todos os estágios estão em crescimento
- As ferramentas para prever a DM1 e a resposta às intervenções estão melhorando
- O anticorpo monoclonal anti-CD3 (teplizumab) está sendo avaliado pela FDA (*Food and Drug Administration*) nos E.U.A. para ser usado no atraso da progressão do estágio 2 para o estágio 3 da DM1

## 3. SUMÁRIO EXECUTIVO: RECOMENDAÇÕES E PRINCÍPIOS

- Os indivíduos com um familiar em primeiro grau com DM1 apresentam um risco relativo aumentado em ~15 vezes de desenvolverem DM1. **A**
- Os indivíduos com dois ou mais autoanticorpos contra as ilhotas e normoglicemia têm DT1 em estágio 1. **A**
- A vasta maioria (80->90%) dos jovens com múltiplos autoanticorpos contra as ilhotas progridem para o estágio 3 dentro de 15 anos, comparativamente a ~15% que têm um único autoanticorpo contra as ilhotas. **A**
- As taxas de progressão são semelhantes entre os indivíduos com uma história familiar de DM1 e os da população em geral. **A**
- O rastreio direcionado e a monitorização identificam indivíduos em estágio 1, estágio 2, e estágio 3 pré-sintomático da diabetes, reduzem a incidência de cetoacidose diabética (CAD), reduzem as taxas de hospitalização, e encaminham os indivíduos para estudos que buscam atrasar ou prevenir a perda das células-beta já em curso. **A**
- Os programas de rastreio da população em geral que usam combinações de testes genéticos e os autoanticorpos podem identificar as crianças de alto risco. **A**
- Tanto a população em geral como o rastreio direcionado devem ser acompanhados de formação e programas de vigilância metabólica para os indivíduos identificados com autoanticorpos. **B**
- À medida que as imunoterapias com capacidade para atrasarem a progressão vão sendo aprovadas pelas autoridades regulamentares e as dificuldades econômicas relacionadas com o rastreio vão sendo melhoradas, espera-se que o rastreio da população pediátrica em geral quanto aos autoanticorpos contra as ilhotas possa vir a ser implementada em muitas regiões. **E**
- Os indivíduos que testaram positivo para os marcadores genéticos ou imunológicos da DM1, quer tenham sido identificados através da investigação clínica ou de programas de rastreio comunitários, devem ter acesso a informação acerca dos estudos de prevenção disponíveis. **E**
- O TOTG é recomendado para o estadiamento da doença em

indivíduos com dois ou mais autoanticorpos contra as ilhotas no momento do recrutamento para estudos de prevenção, e pode ser usado para aconselhar indivíduos com risco de progressão da doença. **E**

- A automonitorização da glicemia capilar, a HbA1c e a monitorização contínua da glicemia (MCG) podem ser usadas para fornecer informações acerca da progressão da doença, e podem ser consideradas nos casos em que o TOTG não é praticável ou não se encontra disponível. **E**
- O teste da glicemia capilar ou a MCG constituem medidas simples que podem ser ensinadas e fornecidas às famílias proporcionando informação em tempo real para prevenir a CAD. **E**
- À medida que os programas de rastreio se expandem, os indivíduos com diabetes em estágio 2 inicial ou tardio e em estágio 3, assintomáticos ou sintomáticos, serão mais facilmente identificados e haverá maior probabilidade de serem adotadas subclassificações ou estágios adicionais (p. ex. estágio 3a [assintomático] ou estágio 3b [sintomático]). **E**

### Estádios da DM1

A DM1 caracteriza-se por quatro estágios, conforme apresentado na Figura 1.

**Estágio 1** Autoanticorpos múltiplos contra as ilhotas, glicemia normal, pré-sintomática.

**Estágio 2** Autoanticorpos múltiplos contra os ilhéus, redução da tolerância à glicose, normalmente pré-sintomática.

**Estágio 3** Glicemia acima dos limites de diagnóstico estabelecidos pela ADA (p. ex. “DM1 recém-diagnosticada”)

**Estágio 4** DM1 estabelecida

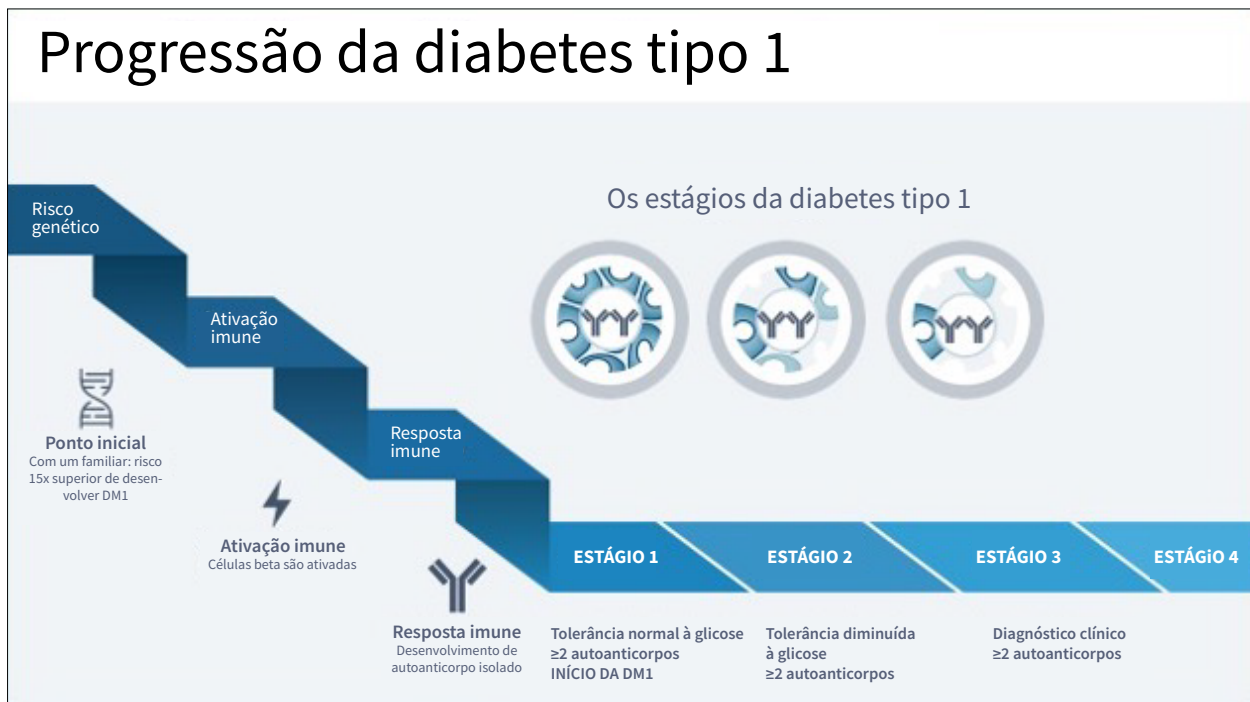
Uma percentagem dos indivíduos que apresentam um risco genético aumentado de DM1 progridem a taxas variáveis de ativação imune e de desenvolvimento de autoimunidade das ilhotas. O desenvolvimento de dois ou mais autoanticorpos contra as ilhotas (estágio 1), especialmente nas crianças, é seguido de disglucemia (estágio 2), apesar deste estágio poder não ser detectado em todos os indivíduos, se a progressão for rápida. Os indivíduos que desenvolvem DM1 em estágio 3 podem ser assintomáticos ou sintomáticos. A DM1 estabelecida é descrita como o estágio 4.

### 3.2 O risco de DM1

Os indivíduos com um familiar de primeiro grau com DM1 têm um risco relativo aproximadamente 15 vezes superior de desenvolverem DM1 ao longo da vida comparativamente à população em geral, e a prevalência de DM1 ao chegar aos 20 anos é de ~5% comparativamente a ~0,3%, respectivamente.<sup>1-3</sup> No entanto, aproximadamente 85% das crianças recém diagnosticadas não tem história familiar de DM1.<sup>4,5</sup>

Os diversos estágios dão informação acerca do risco de progressão; as crianças com apenas um autoanticorpo contra as ilhotas têm um risco de ~15% de iniciarem DM1 em estágio 3 no espaço de 10 anos.<sup>6</sup> Ao contrário, as crianças em estágio 1 têm 44% de risco em 5 anos e 80->90% de risco em 15 anos de desenvolverem DM1 em estágio 3, e as crianças em estágio 2 têm 75% de risco em 5 anos e 100% de risco de desenvolverem DM1 em estágio 3 ao longo da vida.<sup>6-9</sup>

Figura 1. Os estágios da DM1 (DiabetesTrialNet.org).



### 3.2.1 Risco genético

Foram identificadas mais de 70 variantes genéticas de DM1 através de estudos de associação extensa do genoma.<sup>10</sup> Os loci HLA DR e HLA DQ representam aproximadamente metade do risco genético de DM1.<sup>11-13</sup> Os haplótipos HLA que apresentaram risco mais elevado foram o DRB1\*03:01-DQA1\*05:01-DQB1\*02:01 (também expresso como DR3-DQ2) e o DRB1\*04-DQA1\*03:01-DQB1\*03:02 (também expresso como DR4-DQ8). Na população em geral, as crianças com o genótipo HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 apresentam ~5% risco de autoimunidade das ilhotas e de desenvolverem DM1.<sup>14-16</sup> Os familiares em primeiro grau portadores do HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 apresentam um risco aumentado que chega aos ~20%.<sup>15,17</sup> O risco adicional que os genes de risco não-HLA representam quase não chega a ser equivalente ao apresentado pelo HLA DR-DQ isoladamente.<sup>16</sup> A maior contribuição para o risco genético não-HLA vem dos genes *INS* e *PTPN22*.<sup>18</sup> Estes, e outras regiões de risco, encontram-se incluídos nas pontuações de risco poligênico que combinam os genes HLA e não-HLA para melhorar substancialmente as estimativas de risco quanto à autoimunidade das ilhotas e para a DM1, particularmente na população em geral.<sup>16,19,20</sup> Observa-se que o risco de desenvolver a autoimunidade das ilhotas declina exponencialmente com a idade na população jovem, tal como a influência dos fatores genéticos, apesar de os dados na população adulta serem escassos.<sup>21-23</sup>

Além disso, depois de um indivíduo jovem ter desenvolvido múltiplos autoanticorpos contra as ilhotas, as pontuações de HLA e de risco poligênico apresentam apenas um valor preditivo limitado para permitir estratificar a taxa de progressão para a diabetes.<sup>3,24-26</sup>

### 3.2.2 A exposição ambiental

O aumento da incidência global da DM1, combinado com uma

redução na proporção de indivíduos com os haplótipos HLA de maior risco para desenvolverem DM1, destaca o papel significativo da contribuição da exposição ambiental na patogênese da DM1.<sup>27</sup> É provável que diferentes exposições ambientais possam interagir com múltiplos genes de risco que condicionam o desenvolvimento da autoimunidade das ilhotas e a progressão para a DM1 de estágio 3. É provável que exposições hipotéticas variem entre os indivíduos e em combinação com diferentes interações genes-ambiente e ambiente-ambiente. O impacto da nutrição, do crescimento e das infecções e as suas interações com os sistemas biológicos ômicos foram investigados em estudos epidemiológicos e grupos de risco desde o nascimento e, mais recentemente, desde a gravidez.<sup>28</sup> O estabelecimento da autoimunidade nas ilhotas desde a infância implica exposições em idades muito precoces para algumas crianças.<sup>28</sup>

### 3.3 Rastreamento da DM1 pré-sintomática

O rastreamento do risco de DM1 está em seu grande momento a nível internacional. Ao mesmo tempo que o foco continua estando muito sobre o rastreamento no contexto da investigação clínica, incluindo estudos científicos de implementação, é possível que o rastreamento possa ser padronizado e integrado nos sistemas de saúde locais.

Continua não havendo clareza quanto aos melhores modelos para o rastreamento e estadiamento da DM1, e, em última análise, esses irão depender de diversos fatores, incluindo o objetivo do rastreamento, a estrutura do sistema local de cuidados de saúde e os recursos disponíveis.

#### 3.3.1 Objetivos do rastreamento

A visão a longo prazo para os programas de rastreamento da DM1 é poder identificar os indivíduos em risco de, ou em estágios precoces da DM1,

no sentido de lhes apresentar intervenções que atrasem e que, por último, possam mesmo prevenir a doença.

No entanto, há outros benefícios clínicos importantes e passíveis de serem atingidos atualmente, que orientam as presentes recomendações para o rastreio, incluindo:

1. Prevenir a CAD e a morbilidade e mortalidade que lhe estão associadas, a curto e longo prazo.
2. Preparar as crianças e as famílias para uma transição mais fácil para a terapêutica com insulina, e
3. Desenvolver terapêuticas preventivas através do recrutamento para ensaios clínicos

Os programas de rastreio reduzem significativamente a frequência de CAD, de um modo geral para menos de 5%, e reduzem a hospitalização quando combinados com a monitorização a longo prazo.<sup>3,29-32</sup> As taxas de CAD no momento do diagnóstico situam-se entre os 15% e os 80% em todo o mundo<sup>33-38</sup> sendo que a prevenção da CAD no momento do diagnóstico apresenta potenciais benefícios ao longo da vida, incluindo evitar a morbilidade aguda (edema cerebral, choque), perturbações neurocognitivas e mortalidade.<sup>39,40</sup> Existem também associações não causais entre a CAD no início da doença e o risco de CAD no futuro,<sup>37,41</sup> hipoglicemia grave<sup>41</sup> e o controlo glicémico insuficiente a longo prazo,<sup>42-44</sup> que, por sua vez, aumentam o risco de futuras complicações graves relacionadas com a diabetes.<sup>45</sup> Além disso, a ansiedade parental no momento do diagnóstico é reduzida aproximadamente para metade no caso das crianças que já se encontram em programas de rastreio, comparativamente à comunidade em geral.<sup>3</sup> O tempo adicional empregue no aconselhamento, na preparação para a terapêutica insulínica e na educação, distribuído ao longo do tempo na comunidade ou no contexto dos doentes de ambulatório, pode ajudar a reduzir a ansiedade parental e aliviar a transição para uma DM1 sintomática e para a necessidade de usar insulina.<sup>3,46</sup>

O rastreio também identifica as crianças passíveis de serem recrutadas para os ensaios clínicos de prevenção, que incluem plataformas de rastreio como a *T1D TrialNet*, a *Type1Screen*, a *INNODIA* e a *GPPAD* (Global Platform for the Prevention of Diabetes).

### 3.3.2 População alvo para o rastreio

Dada a atual incapacidade para intervir no processo da doença DM1 em si, continua ocorrendo o debate internacional sobre se o rastreio deve ser ou não aplicado à população em geral ou ser limitado aos familiares em primeiro grau. Observa-se que a evidência atual sugere que a taxa de progressão da doença, uma vez confirmada a diabetes de estágio 1, não é estatisticamente significativamente diferente entre os indivíduos com um familiar com diabetes, comparativamente à população em geral.<sup>6,47</sup> O rastreio de rotina para os membros da mesma família como parte dos cuidados clínicos foi proposta como um passo intermediário em direção a um rastreio da população em geral.<sup>48</sup> No entanto, uma vez que as taxas de CAD são inferiores nos indivíduos com um familiar de primeiro grau com DM1 comparativamente aos indivíduos sem familiares com DM1<sup>41,49</sup> e uma vez que a vasta maioria dos indivíduos (pelo menos 85%) que desenvolveram DM1 não têm uma história familiar da doença, uma prevenção significativa da CAD irá, por último, requerer um rastreio de toda a população.<sup>1,2,50</sup>

### 3.3.3 Modalidades de rastreio

Atualmente foram adotadas duas estratégias primárias para o rastreio da DM1:

1. Rastreio de autoanticorpos contra as ilhotas na população em geral
2. Rastreio de autoanticorpos contra as ilhotas com estratificação por risco genético.

O rastreio de autoanticorpos contra as ilhotas pretende identificar indivíduos na população alvo com diabetes pré-sintomática, de estágio 1 ou 2 ou DM1.

A inovação nos testes para a deteção de autoanticorpos contra as ilhotas, está permitindo efetuar testes a partir de volumes sanguíneos ultra baixos, incluindo o rastreio utilizando amostras capilares e de sangue seco, o que facilita uma coleta minimamente invasiva em casa ou em contexto comunitário.<sup>51,52</sup> Vários grupos tentaram determinar as idades oportunas para se levar a cabo o rastreio de autoanticorpos; dados obtidos a partir de modelos utilizados em estudos de grupos internacionais sugerem que a sensibilidade de um rastreio único de autoanticorpos efetuado em idades entre os 3 e os 5 anos é de ~35% e pode ser melhorado até ~50% com um rastreio repetido da população, tanto entre os 2 e os 3 anos, como entre os 5 e os 7 anos.<sup>21</sup> Observa-se que a amostragem a partir dos 2 anos de idade não captura todas as crianças que irão desenvolver DM1, e deixa de fora o pequeno mas importante subgrupo das crianças que rapidamente irão desenvolver DM1 nos primeiros 2 anos de vida e que apresentam as taxas mais elevadas de CAD com o maior risco de morbilidades associadas.<sup>35,36,53,54</sup> São necessários estudos e análises adicionais para equilibrar a sensibilidade, a especificidade, as prioridades de saúde pública, os custos e os recursos locais ao desenvolver programas de rastreio específicos.

Podem ser usados fatores de risco genético para identificar o subgrupo de crianças com risco aumentado de DM1 que iria beneficiar mais do rastreio de autoanticorpos contra as ilhotas. Este método também foi usado no *GPPAD* para identificar eficazmente as crianças com risco mais elevado de desenvolverem DM1 nos estudos de prevenção (p. ex. no *Primary Oral Insulin Trial*).<sup>55</sup>

O risco genético pode ser extensamente inferido através da história familiar de DM1, como aconteceu no *T1D TrialNet*, ou avaliado através de uma pontuação de risco poligénico aplicada à população em geral. Alguns programas internacionais, incluindo o *GPPAD*, avaliam as pontuações de risco poligénico a partir de manchas de sangue seco colhidas como parte do *Newborn Screening Program* (um Programa de rastreio de recém-nascidos) alavancando as infraestruturas existentes e reduzindo a necessidade de uma intervenção adicional de rastreio. Uma vez que as pontuações de risco poligénico são uma escala contínua, o limite que define os indivíduos “em risco” pode ser alterado para servir o propósito do rastreio. Por exemplo, baixando o limite dos 1% para os 10% mais elevados dos bebês por risco, reduz o seu risco de DM1 de 10% para 2,4%, mas aumenta o número de casos futuros capturados entre ~30% a ~80%.<sup>16,19</sup>

Pode ser que um limite elevado seja considerado mais eficaz se o objetivo primário for recrutar crianças para os estudos de prevenção, ao mesmo tempo que os limites mais baixos poderão ser mais adaptados aos esforços que priorizam a prevenção da CAD, uma

vez que capturam uma porcentagem maior de futuros casos.<sup>35,37,53</sup> Atualmente, todas as pontuações para determinação do risco poligênico na DM1 foram desenvolvidas com base em dados obtidos, na sua maioria, a partir de indivíduos caucasianos. Ao mesmo tempo que a incidência de DM1 é superior em indivíduos caucasianos, será necessária uma pontuação de risco poligênico que tenha sido validada em, ou desenvolvida especificamente para diversas etnias, para se levar a cabo um rastreo de rotina na população em geral.<sup>56</sup>

### 3.3.4 Monitorização em crianças com elevado risco genético

A frequência mais adequada da testagem de autoanticorpos contra as ilhotas em indivíduos com elevado risco genético continua pouco clara. Os ensaios clínicos têm utilizado frequências variáveis de rastreo de anticorpos em crianças com elevado risco genético. Alguns estudos efetuaram triagens a cada 3 meses ao longo de 2 anos de vida (TEDDY), ao mesmo tempo que alguns testam os anticorpos anualmente, e outros propuseram pelo menos um teste entre os 1 e os 5 anos de idade.<sup>55,57-59</sup> Uma monitorização mais frequente pode ser benéfica em crianças muito jovens dada a sua rápida progressão para o estágio 3 da DM1 e o risco aumentado de CAD grave. No entanto, os impactos econômicos e psicológicos do rastreo repetido devem sempre ser considerados.<sup>3,6</sup>

### 3.3.5 Vigilância glicêmica em indivíduos com autoimunidade das ilhotas

Quando um indivíduo jovem apresenta múltiplos autoanticorpos contra as ilhotas, deve ser-lhe proposto um estadiamento glicêmico e monitorização contínua para acompanhar a progressão da doença. A intensidade dessas ações deve depender dos objetivos da família ou de qualquer ensaio clínico relacionado, e será influenciada pela disponibilidade dos recursos. Para os que buscam obter o estadiamento para uma potencial inclusão num estudo de prevenção, necessitam normalmente de um TOTG (ver a seção seguinte). Enquanto, no caso das crianças identificadas ou monitorizadas fora de um contexto de investigação, podem ser adequados os métodos menos intensivos. Aqui, o objetivo deve ser o aconselhamento das famílias sobre o risco futuro de desenvolver a DM1 em estágio 3, as opções existentes para o controlo glicêmico, de que modo identificar os sinais e sintomas da hiperglicemia, a preparação para uma transição fácil para a insulino terapia e a prevenção da CAD.

### 3.3.6 Teste oral de tolerância à glicose (TOTG)

Na presença de múltiplos autoanticorpos, o TOTG padrão após 2 horas

seguido de 1,75 g/kg (75 g no máximo) de administração de glicose oral continua sendo o teste padrão de referência para o estadiamento da doença<sup>68</sup> (consulte “Estadiamento da diabetes” na seção acima). Adicionalmente, os valores de glicose  $\geq 11,1$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) obtidos aos 30, 60 e 90 minutos após a administração da glicose foram usados em contexto de investigação para fornecerem informação acerca do risco de progressão da doença.<sup>60,61</sup>

As categorias da glicemia plasmática em jejum (GPJ) encontram-se definidas abaixo:

- GPJ  $< 5,6$  mmol/l ( $< 100$  mg/dl) = estágio 1 (glicemia em jejum normal)
- GPJ 5,6-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl) = estágio 2 (alteração da glicemia em jejum)
- GPJ  $\geq 7,0$  mmol/l ( $\geq 126$  mg/dl) = DM1 de estágio 3

As categorias da glicemia plasmática após 2 horas após TOTG encontram-se definidas abaixo:

- Glicemia após 2 horas  $< 7,8$  mmol/l ( $< 140$  mg/dl) = estágio 1 (tolerância normal à glicose)
- Glicemia após 2 horas 7,8-11,1 mmol/l (140-199 mg/dl) = estágio 2 (tolerância diminuída à glicose)
- Glicemia após 2 horas  $\geq 11,1$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) = DM1 de estágio 3

Na presença de múltiplos autoanticorpos contra as ilhotas, a adição de outras medidas tais como idade, sexo, peptídeo C, autoanticorpos associados ao insulino ma 2 (IA-2A), HbA1c e IMC, permitem o cálculo de pontuações que fornecem informação relativamente ao risco de progressão para a DM1 de estágio 3.

Estes incluem o *Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score (DPTRS)*<sup>62,63</sup> com 5 pontos temporais, o *DPTRS60*<sup>64</sup> e o *Index60*<sup>65</sup> com 2 pontos temporais, e o *M120*<sup>66</sup> com 1 ponto temporal. Estas pontuações apresentam níveis semelhantes de desempenho e são superiores à utilização do valor de tolerância diminuída à glicose (TDG) isoladamente.<sup>64</sup> No entanto, estes foram desenvolvidos utilizando dados predominantemente provenientes de familiares em primeiro grau, sendo seguidos de estudos longitudinais de história natural.<sup>62-68</sup> A exceção é o M120, que adicionalmente usa dados de crianças da população em geral.<sup>66</sup>

Ao mesmo tempo que o TOTG é recomendado como o teste padrão de referência para o estadiamento de crianças e indivíduos jovens, especialmente os que procuram ser incluídos em estudos de intervenção, isto nem sempre é possível ou aceitável.<sup>69</sup> As abordagens alternativas encontram-se discutidas em seguida (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Ferramentas de vigilância metabólica em crianças com múltiplos autoanticorpos contra as ilhotas.

Medidas	Prós	Contras	Informação obtida
<b>TOTG</b>	Padrão de referência Usado para o estadiamento e para a previsão da progressão	Requer uma carga de glicose e 2 a 5 coletas de sangue durante 2 h	Estadiamento glicêmico Pontuações de risco para a progressão (DPTRS, DPTRS60, Index60, M120) <sup>62-66</sup>
<b>Glicose venosa aleatória</b>	Amostra única Baixo custo	Requer uma coleta sanguínea	Semelhante à glicose derivada do TOTG de 2 horas <sup>67</sup>

<b>HbA1c</b>	Altamente específica Pode ser obtida a partir de uma amostra capilar	Insensível, muitas vezes normal na diabetes assintomática ou em um estágio 3 recente, pode ser afetada pelos estágios da doença*	Risco de progressão para a “fase clínica da doença”: HbA1c >5,7%, ou com aumento de 10% ao longo de 3-12 meses <sup>70</sup>
<b>MCG</b>	Utilização em casa	A duração e frequência adequadas da MCG ainda não foram determinadas Custo, acesso, necessidade de usar de modo contínuo	Risco de progressão para a “fase clínica da doença”: 10% > 7,8 mmol/l (>140 mg/dl) <sup>71</sup> Monitorização em tempo real ao longo de 24 horas
<b>Automonitorização da glicose sanguínea</b>	Simple Utilização em casa	Altura e frequência adequadas ainda não determinadas, resultado aleatório	Resultado imediato

\* Ver o capítulo *Objetivos de controle glicêmico e monitorização da glicose* para mais detalhes.

### 3.3.7 Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

A HbA1c constitui um indicador específico mas pouco sensível de um início precoce da diabetes.<sup>72</sup> O risco de progressão aumenta no contexto de: 1) 10% de aumento na HbA1c no intervalo não indicador de diabetes em duas ocasiões consecutivas, em amostras colhidas com um intervalo de 3 a 12 meses (tempo mediano para o “diagnóstico clínico”: 1,1 ano, taxa de risco de 5,7;<sup>70</sup> 2) dois valores de HbA1c >41 mmol/mol (5,9%) (tempo mediano para o “diagnóstico clínico”: 0,9 ano, taxa de risco de 11,9); e 3) HbA1c >39 mmol/mol (5,7%), que é um fator independente para a previsão da progressão.<sup>3</sup> É necessário ter cautela ao confiarmos nos valores da HbA1c em crianças mais pequenas que podem progredir rapidamente, e podem não ser detectadas antes de se poder observar um aumento na HbA1c, ou no contexto de uma hemoglobinopatia não diagnosticada ou de outras doenças que afetam a produção de hemoglobina.<sup>73</sup>

### 3.3.8 Monitorização contínua da glicose (MCG)

Dados normativos obtidos a partir de crianças, indivíduos jovens e adultos com resultados negativos para os autoanticorpos anti-ilhotas, demonstram uma fraca variabilidade da glicose utilizando a MCG.<sup>74</sup> A MCG fornece dados de tempo real e pode ser útil na identificação das crianças com aumento da variabilidade da glicose associados a valores de glicemia elevados.<sup>75</sup> No maior estudo pediátrico até o momento que avaliou a MCG como uma ferramenta para a previsão da progressão, o ponto de corte de 10% do tempo em valores >7,8 mmol/l (>140 mg/dl) apresentava 80% de risco de progressão para DM1 em estágio 3 ao longo de um ano (91% de especificidade, 97% de VPN, 88% de sensibilidade, 67% de VPP).<sup>71</sup> No entanto, é necessária uma validação mais consistente, especialmente nas crianças muito pequenas, particularmente para a obtenção de melhores evidências sobre quando, e de que modo, iniciar a insulino terapia.

### 3.3.9 Glicemia venosa aleatória e automonitorização de glicemia capilar (AMGC)

No estudo finlandês DIPP, o tempo mediano até o diagnóstico após a determinação de uma glicemia plasmática aleatória  $\geq 7,8$  mmol/l (140 mg/dl), foi de 1 ano em crianças em estágio 1.<sup>67</sup> A glicemia plasmática aleatória é uma medida simples e de baixo custo, com características preditivas comparáveis às do TOTG de 2 horas, mas com uma

sensibilidade relativamente baixa de 21% (95% IC 16%, 27%) e uma especificidade de 94% (95% IC 91%, 96%).<sup>67</sup>

É curioso como existe pouca evidência quanto ao rigor da AMGC na DM1 pré-sintomática na infância, no entanto trata-se de um método simples que pode ser usado isoladamente ou em conjunto com outras medidas. Dados obtidos a partir de adultos sugerem que a glicemia capilar é um comparador fiável contra a glicemia plasmática (85% >90% de rigor para a diabetes ou TDG) durante o TOTG.<sup>76,77</sup>

### 3.3.10 Recomendações para o estadiamento e monitorização

É recomendado um TOTG como teste padrão de referência para o estadiamento de crianças para recrutamento para ensaios clínicos. Quando não é possível efetuar um TOTG, as abordagens alternativas poderiam incluir a HbA1c de 6 a 12 meses e um teste de glicemia pós-prandial de 2 horas ou glicemia aleatória, dependendo da estratificação do risco. Pode ser sugerida uma vigilância mais frequente às crianças com risco elevado de progressão (p. ex. no caso das que soroconvertem numa idade precoce, as que apresentam níveis elevados de IA2 ou com três a quatro autoanticorpos anti-ilhota).<sup>3,6</sup> Se houver disponibilidade, pode ser adicionada uma MCG caso seja identificada disglucemia. Os dados da HbA1c e da MCG podem fornecer informação sobre aquelas que estão progredindo para a necessidade de insulina dentro de aproximadamente 12 meses, oferecendo uma oportunidade para aconselhar os indivíduos/cuidadores e para começar a educação sobre a diabetes em ambulatório. A medição da glicemia capilar em casa pode fornecer às famílias dados em tempo real para lhes permitir a deteção precoce de hiperglicemia e a prevenção da CAD.

### 3.4 Fardo psicológico

Uma das preocupações principais no rastreio é lidar com a ansiedade e com o fardo imposto pela monitorização da doença antes da necessidade de insulina, especialmente porque não existe uma terapêutica preventiva aprovada neste momento. A maioria das crianças rastreadas que apresentam um risco genético aumentado, nunca irão desenvolver DM1<sup>16,19</sup> e para aquelas que estão num estágio precoce da DM1, o período de latência pode durar anos.<sup>60</sup> Resultados de rastreio positivos a nível genético e de autoanticorpos anti-ilhotas encontram-se associados a um aumento do estresse parental,<sup>3,46,78,79</sup> particularmente nas mães.<sup>3,79</sup> No entanto, este declina rapidamente



num espaço de 3 a 12 meses.<sup>3,78</sup> Além disso, programas de investigação que acompanharam as crianças tanto com elevado risco genético como aquelas que foram identificadas através de programas de vigilância de autoanticorpos anti-ilhotas<sup>3</sup> reportaram redução do estresse de modo geral nas crianças e pais na altura em que a insulino terapia se tornou necessária comparativamente aos controlos comunitários. O estudo Fr1da demonstrou que o estresse inicial associado aos múltiplos autoanticorpos foi de apenas ~50% do observado nas famílias em que as crianças foram diagnosticadas fora do programa de rastreio.<sup>3</sup> Estes dados podem ser explicados pelas elevadas taxas de depressão e estresse parental quando a DM1 é diagnosticada e requer insulino terapia de emergência.<sup>80</sup> O fardo psicológico nas crianças e pais que continuam sob vigilância glicêmica sem desenvolverem DM1 de estágio 3 durante alguns anos permanece sem ser definido.

### 3.5 Custo-eficácia

Um dos principais fatores a considerar é o custo total e o custo-eficácia com o incremento do rastreio, da educação e dos programas de vigilância glicêmica. As análises de custo-eficácia levadas a cabo nos EUA para o rastreio de autoanticorpos únicos contra as ilhotas sugerem que o rastreio pode ser custo-efetivo com uma redução de 20% da CAD no diagnóstico e uma redução de 0,1% (1,1 mmol/mol) na HbA1c ao longo do ciclo de vida.<sup>81,82</sup> São necessários mais modelos económicos, incluindo a avaliação de diferentes modelos de cuidados de rastreio e vigilância, bem como, individualmente por países, devido aos diferentes sistemas de saúde, a determinação do fardo da DM1 e os custos do tratamento a nível local. Futuramente, a aprovação de terapêuticas preventivas irá implicar custos de tratamento adicionais, mas também é provável que resulte em poupanças substanciais em cuidados de saúde e uma melhoria nos benefícios de saúde, melhorando ainda mais a razão custo-eficácia e incremento de gastos.

Em alguns,<sup>83-85</sup> mas não em todos<sup>86</sup> os países de baixos recursos, a autoimunidade anti-ilhota e o risco genético podem ser mais heterogêneos, adicionando mais complexidade ao rastreio. Os países

com menores recursos apresentam muitas vezes uma frequência mais elevada de CAD e de mortalidade associada à CAD, no entanto, as incidências mais baixas de DM1 na maioria destes países podem tornar com que os esforços de rastreio sejam menos custo-efetivos. As prioridades em tais países continuam a ser o acesso a, e as melhorias dos cuidados clínicos na DM1 de estágio 3, juntamente com um correto diagnóstico etiológico.

### 3.6 Esforços para atrasar a progressão da doença

#### 3.6.1 Esforços de prevenção primária e secundária

Os esforços para prevenir o desenvolvimento da autoimunidade têm historicamente sido referidos como prevenção primária, enquanto os esforços para atrasar a progressão do estágio 1 ou do estágio 2 para o estágio 3 da diabetes são referidos como prevenção secundária (**Tabela 2**). Apesar de terem sido estudadas várias terapêuticas de base imunológica ou metabólica, o teplizumab, um anticorpo monoclonal dirigido ao marcador CD3 da superfície das células T, é a única terapêutica que até o momento demonstrou eficácia no atraso da progressão do estágio 2 para o estágio 3 da DM1.<sup>87,88</sup> Este estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, demonstrou que o período desde o início médio até ao estágio 3 da DM1 foi atrasado em 2 anos, nos familiares de primeiro ou segundo grau de indivíduos com DM1, com idades entre os 8 e os 50 anos, que se encontravam no estágio 2 da DM1 na altura do recrutamento.<sup>87-89</sup> Uma análise subsequente demonstrou que o atraso mediano no início da doença pode ter sido na verdade de cerca de 3 anos nos sujeitos tratados como teplizumab *versus* placebo.<sup>88</sup> O teplizumab está atualmente sendo avaliado pela FDA nos E.U.A.. Caso a aprovação seja concedida, o teplizumab irá tornar-se o primeiro imunoterapêutico com tal designação, para indivíduos com DM1 em estágio precoce. Estão também sendo conduzidos ensaios clínicos com outros medicamentos dirigidos a 1) respostas autoimunes; 2) aparecimento de antígenos; 3) desregulação glicêmica; e 4) disfunções/estresse das células beta.

**Tabela 2.** Ensaios de prevenção primária<sup>55,59,90-94</sup> e secundária<sup>88,95-108</sup> em estudos pré-DM1 e de intervenção<sup>89,109-128</sup> em DM1 recém-diagnosticada.

Ensaio	Via admin.	Intervenção	População	Objetivo primário	Resultado atingido
<b>Prevenção primária</b>					
BABYDIET	PO	Exposição tardia ao glúten	Bebês com risco genético	Autoimunidade anti-ilhota	Insucesso
FINDIA	PO	Fórmula bovina sem insulina	Bebês com risco genético	Autoimunidade anti-ilhota	<b>Sucesso</b>
TRIGR	PO	Fórmula de caseína hidrolizada	Familiar, bebês com risco genético	Estágio 3	Insucesso
Pre-POInT	PO	Insulina	Familiar, risco de HLA, AAC-, 3-7a	Respostas dos AAC e células T	<b>Sucesso</b>
Pre-POInT-early	PO	Insulina	Familiar, risco de AAC-, 6m-2a	Respostas dos AAC e células T	Insucesso*
POInT	PO	Insulina	Familiar, risco de AAC-, 4-7m	Autoimunidade anti-ilhota	Em curso

SINT1A	PO	Probiótico <i>B. Infantis</i>	Familiar, risco genético, 7d-6s	Autoimunidade anti-ilhota	Em curso
<b>Prevenção secundária</b>					
ENDIT	PO	Nicotinamida	Familiar, ICA+, TOTG normal	Estágio 3	Insucesso
DPT-1	IV/ SC	Insulina	Familiar, ICA+, IAA+, RPSI abaixo do limite, 3-45a	Estágio 3	Insucesso
DPT-1	PO	Insulina	Familiar, ICA+, IAA+, RPSI acima do limite, 3-45a	Estágio 3	Insucesso*
DIPP	IN	Insulina	Risco de HLA, $\geq 2$ AAC+ 1, 1-15a	Estágio 3	Insucesso
INIT-I	IN	Insulina	Familiar, $\geq 1$ Ac, RPSI normal, 4-32a	Alterações da RPSI	Insucesso
INIT-II	IN	Insulina	Familiar, estágio 1, RPSI acima do limite, 4-30a	Estágio 3	Insucesso
Registo Belga	SC	Insulina	Familiar, IA-2A+, 5- 40a	Estágio 3	Insucesso
EPPSCIT	SC	Insulina	Familiar, $\geq 2$ AAC, 7-14a	Estágio 3	Insucesso
TN-07	PO	Insulina	Familiar, estágio 1 (IAA+ necessários), 3- 45a	Estágio 3	Insucesso *
Fr1da	PO	Insulina	Estágio 1, 2-12a	Resposta imune seguida de estágio 2/3	Em curso
DiAPREV- IT	SC	GAD	Estágio 1 (GADA+ necessários), 4-17a	Estágio 3	Insucesso
TN-10	IV	Teplizumab	Estágio 2, 8-45a	Estágio 3	<b>Sucesso</b>
TN-18	IV	Abatacept	Estágio 1, 6-45a	Estágio 2	Em curso
TN-22	PO	Hidroxi- cloroquina	Estágio 1, 3-45a	Estágio 2 ou 3	Em curso
<b>Intervenção</b>					
TN-05	IV	Rituximab	Estágio 3, recém diagnosticado, 8-40a	Peptídeo C na AUC	<b>Sucesso</b>
AbATE	IV	Teplizumab	Estágio 3, recém diagnosticado, 8-30a	Peptídeo C na AUC	<b>Sucesso</b>
Protégé	IV	Teplizumab	Estágio 3, recém diagnosticado, 8-35a	Dose de insulina+HbA1c	Insucesso*
T1DAL	IM	Alefacept	Estágio 3, recém diagnosticado, 12-35a	Peptídeo C na AUC	Insucesso*
EXTEND	IV	Tocilizumab	Estágio 3, recém diagnosticado, 6-17a	Peptídeo C na AUC	Insucesso
T-Rex	IV	Tregs Autólogos	Estágio 3, recém diagnosticado, 8-17a	Peptídeo C na AUC	Insucesso
TN-09	IV	Abatacept	Estágio 3, recém diagnosticado, 6-45a	Peptídeo C na AUC	<b>Sucesso</b>
START	IV	ATG de alta dose	Estágio 3, recém diagnosticado, 12-35a	Peptídeo C na AUC	Insucesso*
TN-19	IV	ATG de baixa dose	Estágio 3, recém diagnosticado, 12-45a	Peptídeo C na AUC	<b>Sucesso</b>
T1GER	SC	Golimumab	Estágio 3, recém diagnosticado, 6-21a	Peptídeo C na AUC	<b>Sucesso</b>
TN-14	SC	Canacinumab	Estágio 3, recém diagnosticado, 6-36a	Peptídeo C na AUC	Insucesso
PROTECT	IV	Teplizumab	Estágio 3, recém diagnosticado, 8-17a	Peptídeo C na AUC	Em curso
TN-08	SC	GAD	Estágio 3, recém diagnosticado, 3-45a	Peptídeo C na AUC	Insucesso
Diamyd	SC	GAD	Estágio 3, recém diagnosticado, 10-20a	Peptídeo C na AUC	Insucesso
DIAGNODE-3	IL	GAD	Estágio 3, $\leq 6$ meses de duração, 12-28a	Peptídeo C na AUC	Em curso
Anti-CD40	SC	Ischimab	Estágio 3, recém diagnosticado, 6-21a	Peptídeo C na AUC	Em curso

\* Resposta da subpopulação post-hoc.

HLA, antígeno leucocitário humano; AAC, autoanticorpos; a, anos; m, meses; s, semanas; PO, per os (oral); IV, intravenoso; SC, subcutâneo; IN, intranasal; IM, intramuscular; IL, intralinfático; RPSI, resposta primária de secreção de insulina

Estágio 1 = múltiplos AAC-positivos com tolerância normal à glicose (determinada pelo TOTG); estágio 2 = múltiplos AAC-positivos com anomalia da tolerância à glicose; estágio 3 = diagnóstico clínico de DM1



### 3.6.2 Estudos de intervenção no estágio 3 da DM1

Os estudos de intervenção no estágio 3 ou estudos do “recém-diagnóstico” procuram parar a doença, preservar a função residual das células-beta, e potencialmente atrasar ou prevenir as complicações da DM1 em crianças e adultos com diagnóstico recente (6 a 12 semanas) de DM1 em estágio 3. Têm sido levados a cabo numerosos esforços para intervir neste estágio relativamente tardio da doença devido à facilidade em identificar indivíduos que podem ainda obter benefícios.<sup>129</sup> Ultimamente, foi elaborada uma lista relativamente pequena de agentes que foram considerados como tendo demonstrado capacidade para atrasar o declínio do peptídeo C no estágio 3 da doença: a ciclosporina, o teplizumab, o abatacept, o alefacept, o rituximab, o golimumab e a globulina antitímocito de baixa dose.<sup>89,117,121,122,130,131</sup>

No entanto, continua aparecendo um número cada vez maior de estudos com foco no estágio 3. Estes estudos não só têm a expectativa de fornecer um benefício direto aos doentes recém-diagnosticados como também fornecerem dados de segurança necessários, particularmente nas crianças, em que o declínio do Peptídeo C é mais rápido do que nos adultos, para apoiarem a transição do tratamento para o estágio 1 ou o estágio 2 da doença. Por último, uma abordagem personalizada da medicina que use terapias combinadas e períodos de tratamento direcionados, conduzidos pelo risco genético do doente individual e pela resposta dos biomarcadores pode ser o meio mais eficaz de intervir no processo da doença.<sup>131</sup>

Historicamente, os ensaios clínicos no estágio 3 da doença não são de fácil disponibilidade nos países de baixos rendimentos. Estes ensaios também incluíram populações maioritariamente caucasianas, em parte devido ao fato de que os centros do estudo estarem primariamente localizados nos E.U.A., no Reino Unido, na Europa e na Austrália. Até ao momento, nem a eficácia nem os riscos demonstraram ser diferentes em termos raciais/étnicos nos ensaios de estágio 3 publicados. No entanto, é possível que tais diferenças possam não ter sido detectadas devido à preponderância de participantes caucasianos. Além disso, há uma evidência emergente de que a GRS (Pontuação de Risco Genético) não difere por etnia.

## 4. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Nos últimos 5 anos tem ocorrido uma rápida expansão das redes de rastreio e de intervenção, com o objetivo geral de prevenir a progressão para o estágio 3 da diabetes e preservar a função das células-beta. O rastreio da DM1 entre a população em geral foi impulsionado pelos avanços tecnológicos na previsão de risco genético, nos testes de baixo volume de autoanticorpos e pelos avanços dos estudos de intervenção com o objetivo de atrasar a progressão da disfunção das células-beta. O rastreio para detectar crianças em risco oferece a expectativa de prevenção da CAD quando esta se apresenta, e a descoberta acelerada de intervenções preventivas através de melhores grupos de recrutamento para ensaios clínicos. O rastreio deve, portanto, ser acompanhado de vias de cuidados clínicos, de modo a, em primeiro lugar, reduzir o risco de CAD, e em segundo lugar, fornecer ao jovem indivíduo ou adulto opções apropriadas à

sua idade e ao estágio em que se encontra, para receber intervenções provadas ou entrar em estudos de intervenção, de acordo com a sua localização geográfica. Se as imunoterapias eficazes para atrasar a progressão e preservar a função das células-beta forem aprovadas pelas autoridades regulamentares, e se a razão custo/benefício relacionada com o rastreio for otimizada, espera-se que o rastreio venha a tornar-se cada vez mais a prática-padrão na população em geral. Os ensaios clínicos de prevenção primária em bebês e nas idades pré-escolares estão sendo planejados ou já sendo lançados, com o intuito de desenvolverem a tolerância imunológica, suplementar com probióticos, ou vacinar contra hipotéticos genótipos de enterovírus (Coxsackie B). Os estudos de intervenção que se encontram em curso nos estágios 1, 2 e 3 estão estudando os efeitos dos imunomoduladores que agem sobre as células T direta e indiretamente, e terapêuticas específicas com antígenos, com o reconhecimento dos benefícios prováveis das terapias combinadas. O primeiro agente terapêutico (o anticorpo monoclonal anti-CD3, teplizumab) está sendo avaliado pelas autoridades regulamentares para atuar no atraso da progressão do estágio 2 para o estágio 3 da DM1. Espera-se que as terapias se tornem cada vez mais individualizadas de modo a atingirem diferentes mecanismos na evolução da doença, da mesma forma ao que se passa com os tratamentos de outras doenças autoimunes, tais como o lúpus e a artrite reumatoide.

## Referências bibliográficas:

- Allen C, Palta M, D'Alessio DJ. Risk of diabetes in siblings and other relatives of IDDM subjects. *Diabetes*. 1991;40(7):831-836.
- Dahlquist G, Blom L, Holmgren G, et al. The epidemiology of diabetes in Swedish children 0-14 years—a six-year prospective study. *Diabetologia*. 1985;28(11):802-808.
- Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, et al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA*. 2020;323(4):339-351.
- Parkkola A, Harkonen T, Ryhanen SJ, Ilonen J, Knip M, Finnish Pediatric Diabetes R. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care*. 2013;36(2):348-354.
- Ziegler AG, Danne T, Dunger DB, et al. Primary prevention of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes - The Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes (GPPAD) perspectives. *Mol Metab*. 2016;5(4):255-262.
- 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.
- Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia*. 2015;58(5):980-987.
- Bingley PJ, Boulware DC, Krischer JP. The implications of autoantibodies to a single islet antigen in relatives with normal glucose tolerance: development of other autoantibodies and progression to type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(3):542-549.
- Anand V, Li Y, Liu B, et al. Islet Autoimmunity and HLA Markers of Presymptomatic and Clinical Type 1 Diabetes: Joint Analyses of Prospective Cohort Studies in Finland, Germany, Sweden, and the U.S. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2269-2276.
- Robertson CC, Inshaw JRJ, Onengut-Gumuscus S, et al. Fine-mapping, trans-ancestral and genomic analyses identify causal variants, cells, genes and drug targets for type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2021;53(7):962-971.
- Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):4037-4043.
- Nguyen C, Varney MD, Harrison LC, Morahan G. Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes*. 2013;62(6):2135-2140.
- Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *American journal of human genetics*. 1996;59(5):1134-1148.
- Erllich 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.
- Hippich M, Beyerlein A, Hagopian WA, et al. Genetic Contribution to the Divergence in Type 1 Diabetes Risk Between Children From the General Population and Children From Affected Families. *Diabetes*. 2019;68(4):847-857.
- Bonifacio E, Beyerlein A, Hippich M, et al. Genetic scores to stratify risk of developing multiple islet autoantibodies and type 1 diabetes: A prospective study in children. *PLoS Med*. 2018;15(4):e1002548.
- Aly TA, Ide A, Jahromi MM, et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(38):14074-14079.
- Pociot F, Nørgaard K, Hobolth N, Andersen O, Nerup J. A nationwide population-based study of the familial aggregation of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Denmark. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *Diabetologia*. 1993;36(9):870-875.
- 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):200-207.
- 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(12):2521-2529.
- Bonifacio E, Weiss A, Winkler C, et al. An Age-Related Exponential Decline in the Risk of Multiple Islet Autoantibody Seroconversion During Childhood. *Diabetes Care*. 2021.
- Hoffmann VS, Weiss A, Winkler C, et al. Landmark models to define the age-adjusted risk of developing stage 1 type 1 diabetes across childhood and adolescence. *BMC Med*. 2019;17(1):125.
- Krischer JP, Liu X, Lernmark A, et al. Characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes before vs after 6 years of age in the TEDDY cohort study. *Diabetologia*. 2021;64(10):2247-2257.
- Beyerlein A, Bonifacio E, Vehik K, et al. Progression from islet autoimmunity to clinical type 1 diabetes is influenced by genetic factors: results from the prospective TEDDY study. *J Med Genet*. 2019;56(9):602-605.
- Bonifacio E, Krumsiek J, Winkler C, Theis FJ, Ziegler AG. A strategy to find gene combinations that identify children who progress rapidly to type 1 diabetes after islet autoantibody seroconversion. *Acta Diabetol*. 2014;51(3):403-411.
- Redondo MJ, Geyer S, Steck AK, et al. A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Predicts Progression of Islet Autoimmunity and Development of Type 1 Diabetes in Individuals at Risk. *Diabetes Care*. 2018;41(9):1887-1894.
- Fourlanos S, Varney MD, Tait BD, et al. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1546-1549.
- Penno MA, Couper JJ, Craig ME, et al. Environmental determinants of islet autoimmunity (ENDIA): a pregnancy to early life cohort study in children at risk of type 1 diabetes. *BMC Pediatr*. 2013;13:124.
- Barker JM, Goehrig SH, Barriga K, et al. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1399-1404.
- Hekkala AM, Ilonen J, Toppari J, Knip M, Veijola R. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: Effect of prospective studies with newborn genetic screening and follow up of risk children. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(2):314-319.
- Winkler C, Schober E, Ziegler AG, Holl RW. Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(4):308-313.
- Elding Larsson H, Vehik K, Bell R, et al. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2347-2352.
- Grosse J, Hornstein H, Manuwald U, Kugler J, Glauche I, Rothe U. Incidence of Diabetic Ketoacidosis of New-Onset Type 1 Diabetes in Children and Adolescents in Different Countries Correlates with Human Development Index (HDI): An Updated Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Horm Metab Res*. 2018;50(3):209-222.
- Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, et al. Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2021;44(7):1573-1578.
- Kao KT, Islam N, Fox DA, Amed S. Incidence Trends of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes in British Columbia, Canada. *J Pediatr*. 2020;221:165-173 e162.
- Alonso GT, Coakley A, Pyle L, Manseau K, Thomas S, Rewers A. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Colorado Children, 2010-2017. *Diabetes Care*. 2020;43(1):117-121.
- Ampt A, van Gemert T, Craig ME, Donaghue KC, Lain SB, Nassar N. Using population data to understand the epidemiology and risk factors for diabetic ketoacidosis in Australian children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(7):901-908.
- Peng W, Yuan J, Chiavaroli V, et al. 10-Year Incidence of Diabetic Ketoacidosis at Type 1 Diabetes Diagnosis in Children Aged Less Than 16 Years From a Large Regional Center (Hangzhou, China). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:653519.
- Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1554-1562.
- Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, et al. Cognitive Function Following Diabetic Ketoacidosis in Children With New-Onset or Previously Diagnosed Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2768-2775.
- Karges B, Prinz N, Placzek K, et al. A Comparison of Familial and Sporadic Type 1 Diabetes Among Young Patients. *Diabetes Care*. 2021;44(5):1116-1124.
- Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(2):172-179.

43. Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes Predicts Poor Long-term Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1249-1255.
44. Mazarello Paes V, Barrett JK, Taylor-Robinson DC, et al. Effect of early glycemic control on HbA1c tracking and development of vascular complications after 5 years of childhood onset type 1 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(5):494-509.
45. Samuelsson J, Samuelsson U, Hanberger L, Bladh M, Akesson K. Poor metabolic control in childhood strongly correlates to diabetes-related premature death in persons <30 years of age-A population-based cohort study. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(3):479-485.
46. Smith LB, Liu X, Johnson SB, et al. Family adjustment to diabetes diagnosis in children: Can participation in a study on type 1 diabetes genetic risk be helpful? *Pediatr Diabetes*. 2018;19(5):1025-1033.
47. Krischer JP, Liu X, Lernmark A, et al. The Influence of Type 1 Diabetes Genetic Susceptibility Regions, Age, Sex, and Family History on the Progression From Multiple Autoantibodies to Type 1 Diabetes: A TEDDY Study Report. *Diabetes*. 2017;66(12):3122-3129.
48. Greenbaum CJ. A Key to T1D Prevention: Screening and Monitoring Relatives as Part of Clinical Care. *Diabetes*. 2021;70(5):1029-1037.
49. Jacobsen LM, Vehik K, Veijola R, et al. Heterogeneity of DKA Incidence and Age-Specific Clinical Characteristics in Children Diagnosed With Type 1 Diabetes in the TEDDY Study. *Diabetes Care*. 2022;45(3):624-633.
50. Familial risk of type 1 diabetes in European children. The Eurodiab Ace Study Group and The Eurodiab Ace Substudy 2 Study Group. *Diabetologia*. 1998;41(10):1151-1156.
51. Cortez FJ, Gebhart D, Robinson PV, et al. Sensitive detection of multiple islet autoantibodies in type 1 diabetes using small sample volumes by agglutination-PCR. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242049.
52. Liberati D, Wyatt RC, Brigatti C, et al. A novel LIPS assay for insulin autoantibodies. *Acta Diabetol*. 2018;55(3):263-270.
53. Rabbone I, Maltoni G, Tinti D, et al. Diabetic ketoacidosis at the onset of disease during a national awareness campaign: a 2-year observational study in children aged 0-18 years. *Arch Dis Child*. 2020;105(4):363-366.
54. 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):e938-945.
55. Ziegler AG, Achenbach P, Berner R, et al. Oral insulin therapy for primary prevention of type 1 diabetes in infants with high genetic risk: the GPPAD-POInT (global platform for the prevention of autoimmune diabetes primary oral insulin trial) study protocol. *BMJ Open*. 2019;9(6):e028578.
56. Perry DJ, Wasserfall CH, Oram RA, et al. Application of a Genetic Risk Score to Racially Diverse Type 1 Diabetes Populations Demonstrates the Need for Diversity in Risk-Modeling. *Sci Rep*. 2018;8(1):4529.
57. Ferrat LA, Vehik K, Sharp SA, et al. A combined risk score enhances prediction of type 1 diabetes among susceptible children. *Nat Med*. 2020;26(8):1247-1255.
58. Hommel A, Haupt F, Delivani P, et al. Screening for Type 1 Diabetes Risk in Newborns: The Freder1k Pilot Study in Saxony. *Horm Metab Res*. 2018;50(1):44-49.
59. Ziegler AG, Arnolds S, Kolln A, et al. Supplementation with Bifidobacterium longum subspecies infantis EVC001 for mitigation of type 1 diabetes autoimmunity: the GPPAD-SINT1A randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*. 2021;11(11):e052449.
60. 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):1964-1974.
61. Sosenko JM, Palmer JP, Raffkin-Mervis L, et al. Incident dysglycemia and progression to type 1 diabetes among participants in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1603-1607.
62. Sosenko JM, Skyler JS, Mahon J, et al. Use of the Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score (DPtrs) for improving the accuracy of the risk classification of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(4):979-984.
63. Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP, Diabetes Type T, Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study G. The development, validation, and utility of the Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score (DPtrs). *Curr Diab Rep*. 2015;15(8):49.
64. Simmons KM, Sosenko JM, Warnock M, et al. One-Hour Oral Glucose Tolerance Tests for the Prediction and Diagnostic Surveillance of Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11).
65. Sosenko JM, Skyler JS, DiMeglio LA, et al. A new approach for diagnosing type 1 diabetes in autoantibody-positive individuals based on prediction and natural history. *Diabetes Care*. 2015;38(2):271-276.
66. Bediaga NG, Li-Wai-Suen CSN, Haller MJ, et al. Simplifying prediction of disease progression in pre-symptomatic type 1 diabetes using a single blood sample. *Diabetologia*. 2021;64(11):2432-2444.
67. Helminen O, Aspholm S, Pokka T, et al. OGTT and random plasma glucose in the prediction of type 1 diabetes and time to diagnosis. *Diabetologia*. 2015;58(8):1787-1796.
68. Sosenko JM, Skyler JS, Beam CA, et al. The development and utility of a novel scale that quantifies the glycemic progression toward type 1 diabetes over 6 months. *Diabetes Care*. 2015;38(5):940-942.
69. Driscoll KA, Tamura R, Johnson SB, et al. Adherence to oral glucose tolerance testing in children in stage 1 of type 1 diabetes: The TEDDY study. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(2):360-368.
70. 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.
71. Steck AK, Dong F, Geno Rasmussen C, et al. CGM Metrics Predict Imminent Progression to Type 1 Diabetes: Autoimmunity Screening for Kids (ASK) Study. *Diabetes Care*. 2022;45(2):365-371.
72. Vehik K, Cuthbertson D, Boulware D, et al. Performance of HbA1c as an early diagnostic indicator of type 1 diabetes in children and youth. *Diabetes Care*. 2012;35(9):1821-1825.
73. Stene LC, Hyoty H. A novel approach to the investigation of potential precipitating factors in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(3):143-145.
74. Shah VN, DuBose SN, Li Z, et al. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy Nondiabetic Participants: A Multicenter Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4356-4364.
75. Steck AK, Dong F, Taki I, et al. Continuous Glucose Monitoring Predicts Progression to Diabetes in Autoantibody Positive Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3337-3344.
76. Priya M, Mohan Anjana R, Pradeepa R, et al. Comparison of capillary whole blood versus venous plasma glucose estimations in screening for diabetes mellitus in epidemiological studies in developing countries. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(5):586-591.
77. Dunseath GJ, Bright D, Jones C, Dowrick S, Cheung WY, Luzio SD. Performance evaluation of a self-administered home oral glucose tolerance test kit in a controlled clinical research setting. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2019;36(7):862-867.
78. Johnson SB, Lynch KF, Roth R, Schatz D, Group TS. My Child Is Islet Autoantibody Positive: Impact on Parental Anxiety. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1167-1172.
79. Melin J, Maziarz M, Andren Aronsson C, Lundgren M, Elding Larsson H. Parental anxiety after 5 years of participation in a longitudinal study of children at high risk of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(5):878-889.
80. Whittemore R, Jaser S, Chao A, Jang M, Grey M. Psychological experience of parents of children with type 1 diabetes: a systematic mixed-studies review. *Diabetes Educ*. 2012;38(4):562-579.
81. McQueen RB, Geno Rasmussen C, Waugh K, et al. Cost and Cost-effectiveness of Large-scale Screening for Type 1 Diabetes in Colorado. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1496-1503.
82. Karl FM, Winkler C, Ziegler AG, Laxy M, Achenbach P. Costs of Public Health Screening of Children for Presymptomatic Type 1 Diabetes in Bavaria, Germany. *Diabetes Care*. 2022;45(4):837-844.
83. Fawwad A, Govender D, Ahmedani MY, et al. Clinical features, biochemistry and HLA-DRB1 status in youth-onset type 1 diabetes in Pakistan. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;149:9-17.
84. Ibrahim TAM, Govender D, Abdullah MA, et al. Clinical features, biochemistry, and HLA-DRB1 status in youth-onset type 1 diabetes in Sudan. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(5):749-757.
85. Zabeen B, Govender D, Hassan Z, et al. Clinical features, biochemistry and HLA-DRB1 status in children and adolescents with diabetes in Dhaka, Bangladesh. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;158:107894.
86. 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;144:252-259.

87. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;382(6):586.
88. Sims EK, Bundy BN, Stier K, et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody- positive high-risk individuals. *Sci Transl Med.* 2021;13(583).
89. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, et al. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C- peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes.* 2013;62(11):3766-3774.
90. Knip M, Åkerblom HK, Becker D, et al. Hydrolyzed infant formula and early  $\beta$ -cell autoimmunity: a randomized clinical trial. *Jama.* 2014;311(22):2279-2287.
91. Hummel S, Pflüger M, Hummel M, Bonifacio E, Ziegler AG. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes: the BABYDIET study. *Diabetes Care.* 2011;34(6):1301-1305.
92. Vaarala O, Ilonen J, Ruotula T, et al. Removal of Bovine Insulin From Cow's Milk Formula and Early Initiation of Beta-Cell Autoimmunity in the FINDIA Pilot Study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine.* 2012;166(7):608-614.
93. Bonifacio E, Ziegler AG, Klingensmith G, et al. Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre-POINT randomized clinical trial. *Jama.* 2015;313(15):1541-1549.
94. Assfalg R, Knoop J, Hoffman KL, et al. Oral insulin immunotherapy in children at risk for type 1 diabetes in a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2021;64(5):1079-1092.
95. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(7):603-613.
96. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2002;346(22):1685-1691.
97. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial--Type 1. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1068-1076.
98. Nääntö-Salonen K, Kupila A, Simell S, et al. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9651):1746-1755.
99. Krischer JP, Schatz DA, Bundy B, Skyler JS, Greenbaum CJ. Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2017;318(19):1891-1902.
100. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet.* 2004;363(9413):925-931.
101. Harrison LC, Honeyman MC, Steele CE, et al. Pancreatic beta-cell function and immune responses to insulin after administration of intranasal insulin to humans at risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2348-2355.
102. Jacobsen LM, Schatz DA. Insulin immunotherapy for pretype 1 diabetes. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity.* 2021;28(4):390-396.
103. Vandemeulebroucke E, Gorus FK, Decochez K, et al. Insulin treatment in IA-2A-positive relatives of type 1 diabetic patients. *Diabetes & metabolism.* 2009;35(4):319-327.
104. Carel JC, Landais P, Bougnères P. Therapy to prevent type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2002;347(14):1115-1116.
105. Elding Larsson H, Lundgren M, Jonsdottir B, Cuthbertson D, Krischer J. Safety and efficacy of autoantigen-specific therapy with 2 doses of alum-formulated glutamate decarboxylase in children with multiple islet autoantibodies and risk for type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(3):410-419.
106. Hydroxychloroquine for Prevention of Abnormal Glucose Tolerance and Diabetes in Individuals At-risk for Type 1 Diabetes Mellitus (T1D). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03428945. Retrieved from <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03428945>. 2018.
107. CTLA4-Ig (Abatacept)for Prevention of Abnormal Glucose Tolerance and Diabetes in Relatives At -Risk for Type 1. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01773707. Retrieved from <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01773707>. 2013.
108. Fr1da-/Fr1da-Plus-Study in Bavaria: Early Detection for Early Care of Type 1 Diabetes (Fr1da-Plus). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04039945. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04039945>.
109. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B, et al. B-lymphocyte depletion with rituximab and  $\beta$ -cell function: two-year results. *Diabetes Care.* 2014;37(2):453-459.
110. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, et al. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N Engl J Med.* 2009;361(22):2143-2152.
111. Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, et al. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;378(9790):487- 497.
112. Hagopian W, Ferry RJ, Jr., Sherry N, et al. Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: two-year results from the randomized, placebo-controlled Protégé trial. *Diabetes.* 2013;62(11):3901-3908.
113. Rigby MR, DiMeglio LA, Rendell MS, et al. Targeting of memory T cells with alefacept in new-onset type 1 diabetes (T1DAL study): 12 month results of a randomised, double-blind, placebo- controlled phase 2 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2013;1(4):284-294.
114. Greenbaum CJ, Serti E, Lambert K, et al. IL-6 receptor blockade does not slow  $\beta$  cell loss in new- onset type 1 diabetes. *JCI insight.* 2021;6(21).
115. Safety and Efficacy of CLBS03 in Adolescents With Recent Onset Type 1 Diabetes (The Sanford Project T-Rex Study). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02691247 Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02691247>.
116. Orban T, Beam CA, Xu P, et al. Reduction in CD4 central memory T-cell subset in costimulation modulator abatacept-treated patients with recent-onset type 1 diabetes is associated with slower C-peptide decline. *Diabetes.* 2014;63(10):3449-3457.
117. Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;378(9789):412-419.
118. Gitelman SE, Gottlieb PA, Rigby MR, et al. Antithymocyte globulin treatment for patients with recent-onset type 1 diabetes: 12-month results of a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2013;1(4):306-316.
119. Gitelman SE, Gottlieb PA, Felner EI, et al. Antithymocyte globulin therapy for patients with recent- onset type 1 diabetes: 2 year results of a randomised trial. *Diabetologia.* 2016;59(6):1153-1161.
120. Haller MJ, Schatz DA, Skyler JS, et al. Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin (ATG) Preserves  $\beta$ -Cell Function and Improves HbA1c in New-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(9):1917- 1925.
121. Haller MJ, Long SA, Blanchfield JL, et al. Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin Preserves C-Peptide, Reduces HbA1c, and Increases Regulatory to Conventional T-Cell Ratios in New-Onset Type 1 Diabetes: Two-Year Clinical Trial Data. *Diabetes.* 2019;68(6):1267-1276.
122. Quattrin T, Haller MJ, Steck AK, et al. Golumumab and Beta-Cell Function in Youth with New-Onset Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2007-2017.
123. Moran A, Bundy B, Becker DJ, et al. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet.* 2013;381(9881):1905-1915.
124. Recent-Onset Type 1 Diabetes Trial Evaluating Efficacy and Safety of Teplizumab (PROTECT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03875729 . Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03875729>.
125. Wherrett DK, Bundy B, Becker DJ, et al. Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2011;378(9788):319-327.
126. Ludvigsson J, Krisky D, Casas R, et al. GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2012;366(5):433-442.
127. Diamyd Administered Into Lymph Nodes in Individuals Recently Diagnosed With Type 1 Diabetes, Carrying the HLA DR3-DQ2 Haplotype (DIAGNOSE-3). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05018585. Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05018585>.
128. Study of Safety and Efficacy of CFZ533 in Type 1 Diabetes Pediatric and Young Adult Subjects (CCFZ533X2207). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04129528. Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04129528>.
129. Dayan CM, Korah M, Tatovic D, Bundy BN, Herold KC. Changing the landscape for type 1 diabetes: the first step to prevention. *Lancet.* 2019;394(10205):1286-1296.
130. Rigby MR, Harris KM, Pinckney A, et al. Alefacept provides sustained clinical and immunological effects in new-onset type 1 diabetes patients. *J Clin Invest.* 2015;125(8):3285-3296.
131. Warshauer JT, Bluestone JA, Anderson MS. New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(1):46-61.